

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

SYNTHÈSE DE PROLINES QUATERNAIRES ET DE DIÉNAMIDES :
ÉTUDE MÉTHODOLOGIQUE DES COUPLAGES AU CUIVRE
ET DE LA RÉACTION DE HECK

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE EXTENSIONNÉE DE
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PAR
JULIE BRUNEAU

MARS 2016

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.07-2011). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

« *Research is immersion in the
unknown* »

Martin A. Schwartz

REMERCIEMENTS

Je voudrais en premier lieu remercier mon directeur de recherche Benoit Daoust. Merci d'avoir su jouer le rôle de guide, d'enseignant, de motivateur, de niaiseux, d'oreilles attentives et d'ami. Merci de ta disponibilité et des nombreuses discussions que nous avons eues autant sur la chimie que sur de nombreux autres sujets. Merci de m'avoir permis de m'épanouir autant en recherche.

Merci à Max et Antoine de m'avoir laissée vous guider dans le laboratoire. Merci d'avoir essayé de me comprendre même quand je n'étais pas claire et que je changeais d'idée sur ce que je vous faisais faire. J'espère bientôt venir vous voir en Europe.

Je voudrais aussi remercier Jodrey et Simon. Vous m'avez convaincue que venir faire une maîtrise avec Benoit serait une aventure enrichissante que j'allais beaucoup apprécier et vous ne vous êtes pas trompés. En plus d'être collègues, vous êtes devenus amis et colocos et je m'ennuierai toujours des semaines entières où nous passions tout notre temps ensemble.

Un gros merci à tous les autres membres du labo : Frank, Nico et Pam. La maîtrise ne serait pas la même sans vous. Merci d'avoir su créer une ambiance de labo si agréable et des moments hors du labo encore plus agréables.

Je voudrais aussi remercier les techniciens de l'université : Jocelyn, Cathia et Diane. Merci d'avoir su régler nos petits et gros problèmes d'équipements lorsque nous n'y arrivions plus.

Enfin, j'aimerais aussi remercier mes parents qui ont toujours été un support pour moi. Merci de m'avoir encouragée à suivre mes ambitions et à donner le meilleur de moi-même.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES SCHÉMAS.....	xi
LISTE DES SPECTRES	xiv
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES	xvii
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xxi
RÉSUMÉ	xxii
CHAPITRE I	
LES PROLINES QUATERNAIRES.....	1
1.1 Généralités et intérêt des prolines quaternaires	1
1.2 La synthèse des prolines quaternaires.....	2
1.2.1 Synthèse à l'aide de dérivés de la prolines naturelle	2
1.2.2 Synthèse par formation du cycle pyrrolidinique	4
1.3 But du projet	6
CHAPITRE II	
LES COUPLAGES AU CUIVRE	9
2.1 Généralité sur les réactions de couplage au cuivre.....	9
2.2 Couplage au cuivre C-N	13
2.3 Couplage au cuivre C-O	16
CHAPITRE III	
L'APPLICATION DE L'OUTIL DE SYNTHÈSE À LA PRÉPARATION DE PROLINES QUATERNAIRES.....	18
3.1 Préparation des amides de départ.....	18
3.2 La diiodation	23
3.3 Cyclisation par couplage au cuivre C-N.....	27

3.4	Essai pour la formation du lien C-O	33
3.5	Conclusion.....	38
CHAPITRE IV LES DIÉNAMIDES.....		40
4.1	Généralités sur les diénamides.....	40
4.2	Intérêt des diénamides	41
4.3	Synthèse de diénamides	42
4.3.1	Méthode par réarrangement.....	42
4.3.2	Méthode par condensation.....	45
4.3.3	Méthode par chimie organométallique.....	51
4.3.4	Autre méthode.....	57
4.4	But du projet.....	58
CHAPITRE V LA RÉACTION DE HECK		60
5.1	La réaction de Heck.....	60
5.2	Mécanismes proposés.....	61
5.3	Nouveaux développement dans le mécanisme de Heck.....	63
CHAPITRE VI LA FORMATION DE DIÉNAMIDES		67
6.1	Préparation d'iodoénamides	67
6.1.1	La diiodation.....	67
6.1.2	Préparation de deux carbamates.....	68
6.1.3	Couplage au cuivre C-N	69
6.2	Formation de diénamides par la réaction de Heck	75
6.2.1	Optimisation de la réaction	75
6.2.2	Variation de l'iodoénamide	90
6.2.3	Variation de l'alcène utilisé	93
6.3	Conclusion.....	100
CHAPITRE VII CONCLUSION.....		101
CHAPITRE VIII PARTIE EXPÉRIMENTALE.....		104

8.1	Remarques générales	104
8.2	Modes opératoires	105
	SPECTRES RMN ^1H ET ^{13}C	130
	RÉFÉRENCES	187

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
1.1	Structure de la proline naturelle (1) et de la proline quaternaire (2).....	2
2.1	Structure du ligand 1,10-phénanthroline (phen.) (57).....	16
3.1	Les différents amides synthétisés en vue de la synthèse de prolines quaternaires.....	19
3.2	Quatre produits de couplage intramoléculaire formés	28
3.3	Ligand utilisé pour l'optimisation du couplage au cuivre C-N.....	30
3.4	Ligand utilisé pour le couplage au cuivre C-O	35
4.1	Deux catégories de diénamides	40
4.2	Structure de la Palmélide A (87), des Lituarines A, B, C (88) et d'un diénamide rétonoïdale 89	41
4.3	Les ligands DPPP 136 et F-DPPP 137	52
6.1	Agrandissement du spectre RMN ¹ H de l'iodoénamide 190	73
6.2	Deux rotamères de l'iodoénamide 190	73
6.3	Agrandissement du spectre RMN ¹³ C de l'iodoénamide 190	74
6.4	Ligand utilisé lors de l'optimisation de la réaction de Heck.....	78
6.5	Structure de la phénanthroline (57).....	83
6.6	Agrandissement entre 100 et 140 ppm du RMN ¹³ C de la molécule 214 dans le CDCl ₃ à gauche et dans CD ₃ OD à droite	95
7.1	Deux types de diénamides visés par notre méthodologie.....	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
3.1 Rendement de formation des amides 60 et 61	20
3.2 Variation des différents paramètres de la réaction pour obtenir l'amide 63	22
3.3 Rendement de la réaction de diiodation et ratio de produit diiodé 24 : lactone 71 en fonction du groupement R'' sur l'amide	25
3.4 Rendement de la réaction de diiodation en présence d'un acide de Lewis et ratio de produit diiodé 24 : lactone 71 en fonction du groupement R'' sur l'amide.....	26
3.5 Rendement en produit 72 à partir de 24 (R''=benzyle) en fonction du solvant, de la température et du temps de réaction	29
3.6 Optimisation qualitative du premier couplage pour la formation de 73 et 74	32
3.7 Étude de cyclisation en fonction du ligand pour la formation de 75	33
3.8 Essais de couplage C-O entre 73 et l'hex-2-énol	35
6.1 Impact du nombre de bullage sur le rendement du (E)-1,2-diiodoéthène (17).....	68
6.2 Rendement de formation d'iodoénamides	72
6.3 Effet de la température sur le rendement du diénamide 198	76
6.4 Effet de la quantité de palladium sur le rendement du diénamide 198	77
6.5 Effet du solvant sur le rendement du diénamide 198	78
6.6 Effet du ligand sur le rendement du diénamide 198	80
6.7 Effet de l'additif sur le rendement du diénamide 198	81

6.8	Effet de la source de palladium sur le rendement du diénamide 198	82
6.9	Effet de la base sur le rendement du diénamide 198	83
6.10	Effet du ligand aminé sur le rendement du diénamide 198	84
6.11	Effet de la quantité de triéthylamine sur le rendement du diénamide 198	85
6.12	Effet de la concentration sur le rendement du diénamide 198	86
6.13	Effet de la quantité de phénanthroline (57) sur le rendement du diénamide 198	86
6.14	Études de l'influence de l'eau sur le rendement du diénamide 198	87
6.15	Effet de la quantité d'alcène 83 sur le rendement du diénamide 198	88
6.16	Effet de la quantité de nitrate d'argent sur le rendement du diénamide 198	89
6.17	Rendements de couplages de différents iodoénamides avec l'acrylate de tertbutyle (83).....	92
6.18	Rendements de couplages de Heck du 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (187) avec différents alcènes	96
6.19	Rendement de couplage de Heck selon les conditions de Xiao	99

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma	Page
1.1 Synthèse de prolines quaternaires (2) par la méthode de Seebach	3
1.2 Synthèse d'un précurseur des prolines quaternaires 11 de Jones.....	4
1.3 Synthèse d'une proline quaternaire 15 par la méthode de Schöllkopf	6
1.4 Outil de synthèse du laboratoire Daoust.....	7
1.5 Synthèse proposée pour la formation de prolines quaternaires.....	8
2.1 Schéma général d'un couplage au cuivre.....	10
2.2 Premier couplage au cuivre réalisé par Buchwald, formation de diaryéther (34).....	10
2.3 Mécanisme accepté pour les réactions de couplage croisé à l'aide du cuivre	12
2.4 Vinylation d'amide et de carbamate catalysé par le cuivre de Buchwald ..	13
2.5 Vinylation intramoléculaire d'amides catalysés au cuivre développé par Hu.....	14
2.6 Synthèse de β -iodoénamides 50 catalysée par le cuivre de Daoust.....	14
2.7 Cyclisation catalysé par le cuivre d'une fonction amide et d'un diiodure vinylique réalisé par Daoust	15
2.8 O-vinylation de différents alcools et d'halogénure vinyliques de Buchwald	16
2.9 O-vinylation de β -iodoénamides 50 avec différents alcools allyliques 58 de Daoust.....	17
3.1 Synthèse d'amides par complexation avec le DCC	19

3.2	Synthèse de l'amide primaire 62 à partir de l'acide pent-4-ynoïque (64) selon les conditions de Webb	21
3.3	Préparation de l'amide 63 par protection à l'aide d'un Boc de l'amide primaire 62	21
3.4	Synthèse de l'amide 63 par la méthode de Fleming	23
3.5	Diiodation d'amide 23 par la méthode de Jiang	23
3.6	Mécanisme proposé pour la formation de la lactone 71	24
3.7	Réaction de couplage au cuivre intramoléculaire	27
3.8	Réaction générale pour le couplage au cuivre C-O	34
3.9	Couplage au cuivre C-O entre 73 et l'hex-2-énol.....	35
3.10	Essai de couplage entre le butanolate de cuivre (79) et le produit de cyclisation 73 selon la méthode de Lilburn	36
3.11	Essai de couplage entre l'acide borique (81) et le produit de cyclisation 73 selon la méthode de Guan ...;	37
3.12	Couplage entre le produit cyclisé 73 et l'acrylate de tertbutyle (83) selon les conditions de Thomson	37
4.1	Synthèse de trichlorodiénamides 10 proposé par Overman	43
4.2	Synthèse de diénamides 98 par le réarrangement de Curtius proposé par Overman	44
4.3	Synthèse de diénamides 103 et 104 par ouverture de cycle de Huet.....	45
4.4	Synthèse du diénamide 108 par la méthode de condensation de Stevenson	46
4.5	Synthèse proposé par Stevenson des diénamides dérivés de l'oxazolidinone.	47
4.6	Synthèse de Stevenson pour le diénamide 112	48
4.7	Équilibre impliqué pour la formation du diénamide 125	49
4.8	Les deux voies de synthèses des 1-amidocyclohex-2-ènes 128 du groupe de Beller.....	50

4.9	Synthèse du diénamide 47 par le groupe de Heck	51
4.10	Réaction de Heck entre des vinyl triflates 132 et des énamides 133 proposés par Hallberg.....	52
4.11	Synthèse du diénamide 139 par le couplage au ruthénium	53
4.12	Réaction de couplage au cobalt entre un dialcyne terminal 140 et des amides 42	54
4.13	Réaction de couplage au cobalt entre diynes non terminaux 140 et le phtalimide (142)	55
4.14	Synthèse d'un diénamide <i>Z,E</i> 149 par couplage de Stille.....	56
4.15	Méthode de synthèse de diénamides <i>Z, E</i> proposé par Marquez.....	57
4.16	Méthode proposée pour la synthèse des diénamides 158 et 159	59
5.1	Schéma général de la réaction de Heck.....	60
5.2	Mécanisme proposé pour la réaction de Heck.....	61
5.3	Addition oxydante sur le complexe anionique 164	64
5.4	Les deux voies possibles pour la coordination de l'alcène sur le complexe de palladium 164	64
6.1	Synthèse du (<i>E</i>)-1,2-diiodoéthène (17).....	67
6.2	Diiodation de l'heptyne (181).....	68
6.3	Synthèse de l'éthylméthylcarbamate (183).....	69
6.4	Synthèse de l'éthylphénylcarbamate (105).....	69
6.5	Couplage au cuivre C-N pour la formation d'iodoénamide 156	70
6.6	Réaction utilisée pour l'optimisation du Heck.	75
6.7	Réaction de Heck avec un alcène riche de Xiao	97
7.1	Exemple de réactions sur les diénamides	103

LISTE DES SPECTRES

Spectre	Page
A.1 1,2-diiodoéthène (17)	131
A.2 4,5-diiodopent-4-énamide (24 R''=H)	132
A.3 4,5-diiodo-N-phénylpent-4-énamide (24 R''=Ph)	133
A.4 N-benzylpent-4-ynamide (60)	134
A.5 N-phénylpent-4-ynamide (61)	135
A.6 Pent-4-ynamide (62)	136
A.7 N-(tert-butoxycarbonyl)pent-4-ynamide (63)	137
A.8 2-(iodométhylène)-N-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-5-one (75)	138
A.9 4-(5-oxo-N-phénylpyrrolidin-2-ylidène)but-2-énoate de tertbutyle (84)....	139
A.10 1,2-diiodoheptène (181)	140
A.11 Éthylméthylcarbamate (183)	141
A.12 Éthyl phénylcarbamate (185)	142
A.13 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (187)	143
A.14 1-(2-iodovinyl)pyrrolidin-2-one (189)	144
A.15 2-iodovinyl(méthyl)carbamate d'éthyle (190)	145
A.16 2-iodovinyl(phényl)carbamate d'éthyle (193)	146
A.17 N-(2-iodovinyl)-N-phenylacétamide (195)	147
A.18 3-(2-iodohept-1-ényl)oxazolidi-2-one (196)	148

A.19	5-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (198)	149
A.20	5-(2-oxopyrrolidin-2-one)penta-2,4-diénoate de tertbutyle (201).....	150
A.21	5-(éthoxycarbonyl(méthyl)amino)penta-2,4-diénoate de tertbutyle (203)	151
A.22	5-(<i>N</i> -phenylacétamido)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (204)	152
A.23	5-(2-oxooxazolidin-3-yl))penta-2,4-diénoate de méthyle (207)	153
A.24	(2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (209)	154
A.25	(2 <i>Z</i> , 4 <i>E</i>)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (210)	155
A.26	3-(4-phénylbuta-1,3-diényl)oxazolidin-2-one (212)	156
A.27	3-(3-méthylénénon-1-ényl)oxazolidin-2-one (214)	157
A.28	2-(4-tert-butoxy-4-oxobut-2-énylidène)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylate de tertbutyle (227).....	158
A.29	1,2-diiodoéthène (17)	159
A.30	4,5-diiodopent-4-éanmide (24 R''=H)	160
A.31	4,5-diiodo- <i>N</i> -phénylpent-4-énamide (24 R''=Ph)	161
A.32	<i>N</i> -benzylpent-4-ynamide (60)	162
A.33	<i>N</i> -phénylpent-4-ynamide (61)	163
A.34	pent-4-ynamide (62)	164
A.35	<i>N</i> -(tert-butoxycarbonyl)pent-4-ynamide (63)	165
A.36	2-(iodométhylène)- <i>N</i> -(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-5-one (75)	166
A.37	4-(5-oxo- <i>N</i> -phénylpyrrolidin-2-ylidène)but-2-énoate de tertbutyle (84)....	167
A.38	1,2-diiodoheptène (181)	168
A.39	Éthylméthylcarbamate (183)	169
A.40	Éthyl phénylcarbamate (185)	170
A.41	1-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (187)	171

A.42	1-(2-iodovinyl)pyrrolidin-2-one (189)	172
A.43	2-iodovinyl(méthyl)carbamate d'éthyle (190).....	173
A.44	2-iodovinyl(phényl)carbamate d'éthyle (193).....	174
A.45	<i>N</i> -(2-iodovinyl)- <i>N</i> -phénylacétamide (195).....	175
A.46	3-(2-iodohept-1-ényl)oxazolidin-2-one (196)	176
A.47	5-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (198)	177
A.48	5-(2-oxopyrrolidin-2-yl)penta-2,4-diénoate de tertbutyle (201).....	178
A.49	5-(éthoxycarbonyl(méthyl)amino)penta-2,4-diénoate de tertbutyle (203)	179
A.50	5-(<i>N</i> -phénylacétamido)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (204)	180
A.51	5-(2-oxooxazolidin-3-yl))penta-2,4-diénoate de méthyle (207)	181
A.52	(2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (209)	182
A.53	(2 <i>Z</i> , 4 <i>E</i>)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (210)	183
A.54	3-(4-phénylbuta-1,3-diényl)oxazolidin-2-one (212).....	184
A.55	3-(3-méthylénénon-1-ényl)oxazolidin-2-one (214).....	185
A.56	2-(4-tertbutoxy-4-oxobut-2-énylidène)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylate de tertbutyle (227).....	186

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

4-Me Phen	3,4,7,8-Tétraméthyl-1,10-phénanthroline
Ac	Acétate ou éthanoate
Ar	Aromatique
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CLHP	Chromatographie liquide à haute pression
Cot	cycloocta-1,3,5-triène
Cp	cyclopentadiényle
CPG-SM	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse
d	Doublet (RMN)
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-Dichloroéthane
dd	Doublet de doublet (RMN)
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide

DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMEDA	<i>N,N'</i> -diméthyléthylènediamine (44)
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
Dmfm	fumarate de diméthyle
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	diphénylphosphinopropane
e.d.	Excès diastéréoisomérique
Et	Éthyle
éq.	Équivalent
f	Faible (IR)
F-dppp	1,3-Bis(bis-[4-(3,3,4,4,5,5,6,6-nonafluorohexyl)phényl]phosphino)propane
i	Intense (IR)
l.e.	C'est-à-dire (id est)
<i>i</i> Pr	<i>isopropyle</i>
IR	Spectroscopie infrarouge
LDA	Diisopropylamidure de lithium
L	Ligand
m	Moyen (IR)
m	Multiplet (RMN)
M ⁺	Ion moléculaire
Me	Méthyle
MO	Chauffage par micro-onde
<i>n</i> Bu	Butyle normal

NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidin-2-one
Nu	Nucléophile
p. ex.	Par exemple
Ph	Phényle
phen	1,10-phénanthroline (57)
PMA	Acide phosphomolybdique
PPTS	para-toluènesulfonate de pyridinium
q	Quadruplet (RMN)
quint	Quintuplet (RMN)
r.d	ratio diastéréoisomérique
R _n	Groupe carboné
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet (RMN)
sl	Singulet large (RMN)
SMHR	Spectrométrie de masse à haute résolution
t	Triplet (RMN)
tt	Triplet de triplet (RMN)
T°	Température
T _{éb}	Température d'ébullition
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyle
Tf	Triflate ou trifluorométhylsulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique

THF	Tétrahydrofuranne
TP	Température pièce
UV	Lumière ultraviolette

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

°C	Degré Celsius
cm ⁻¹	Par centimètre
δ	Déplacement chimique
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
J	Constante de couplage (RMN)
L	Litre
M	Molaire ou mol/litre
%m/v	% Masse sur volume ou g/100mL
m/z	Masse sur charge
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
ppm	Partie par million
μL	Microlitre

RÉSUMÉ

Les acides aminés représentent les unités de base des peptides et des protéines. Bien que les peptides synthétiques fabriqués à l'aide d'acides aminés naturels soient de plus en plus utilisés comme agents thérapeutiques, leur utilisation comme médicaments est limitée par différents facteurs inhérents à leur nature protéinique. Face à ces limites, les peptides constitués d'acides aminés non naturels, plus résistants à la dégradation et à l'excrétion, représentent une voie d'avenir pour développer de nouveaux médicaments.

Les travaux proposés consistent en la préparation de prolines quaternaires, un type d'acides aminés non naturels. Ces acides aminés sont intéressants, car les composés possèdent une structure cyclique. Ils peuvent donc permettre d'étudier les relations structure-activité de différents peptides et protéines. La méthodologie proposée consiste en une série de quatre réactions soit une diiodation, un premier couplage au cuivre (C-N), un deuxième couplage au cuivre (C-O) et un réarrangement de Claisen.

En conservant les deux mêmes premières étapes soit la diiodation et le couplage au cuivre (C-N), il est possible d'obtenir une autre classe de molécule tout aussi intéressante soit les diénamides. Les diénamides sont régulièrement présents dans des molécules biologiquement actives et leurs voies de synthèses possibles possèdent souvent plusieurs limitations. Le développement d'une méthodologie générale pourrait donc devenir un outil intéressant pour leur synthèse. La méthodologie proposée consiste en une diiodation, un couplage au cuivre (C-N) et une réaction de Heck.

Mots-clés : couplage cuivre, Heck, prolines quaternaires, diénamides

CHAPITRE I

LES PROLINES QUATERNAIRES

1.1 Généralités et intérêt des prolines quaternaires

Les peptides et protéines régulent la majorité des processus biologiques de notre corps. Ils sont donc une cible importante pour l'industrie pharmaceutique. Par contre, les peptides formés d'acides aminés naturels possèdent de nombreux désavantages lorsqu'ils sont utilisés comme médicaments. Ils sont dégradés facilement par les protéases de notre organisme. Ils peuvent aussi être éliminés rapidement par les reins. De plus, ils sont souvent peu spécifiques envers un seul récepteur [1].

Pour contourner ces problèmes, il est possible d'utiliser des peptides formés à partir d'acides aminés non naturels. Ceux-ci sont plus résistants à la dégradation et à l'excrétion. Le développement de voies de synthèse d'acides aminés non naturels est donc un sujet important [2].

Un des acides aminés importants dans l'étude des peptides synthétiques est la L-proline (**1**) (Figure 1.1). De par sa nature cyclique, elle est déjà plus résistante à la dégradation [2]. Cette même nature cyclique permet aussi de limiter les conformations possibles du peptide qu'elle compose.

En utilisant un type de dérivés de la proline soit les prolines quaternaires (**2**), il est possible d'améliorer ces caractéristiques déjà intéressantes. Les prolines

quaternaires permettent de protéger encore plus contre la dégradation rapide dans le corps. De plus, lorsque la proline quaternaire est incorporée à un peptide, il est possible de moduler les contraintes conformationnelles du peptide en fonction de la chaîne R ajoutée sur la proline [3].

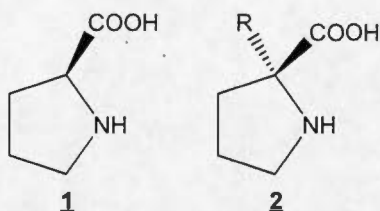


Figure 1.1 Structure de la proline naturelle (**1**) et de la proline quaternaire (**2**).

Toutes ces caractéristiques qui sont utiles lors du développement de nouveaux médicaments peuvent aussi servir à d'autres intérêts. La structure rigide des prolines quaternaires peut aider à étudier la conformation des sites biologiquement actifs [4]. De plus, ces prolines peuvent servir comme nouveaux catalyseurs organiques pour la synthèse énantiosélective [5].

1.2 La synthèse des prolines quaternaires

Il existe déjà plusieurs voies de synthèse pour les prolines quaternaires (**2**) [6]. Elles sont classées dans deux grandes catégories : les synthèses à l'aide de dérivés de la proline naturelle (section 1.2.1) et les synthèses par formation du cycle pyrrolidinique (section 1.2.2).

1.2.1 Synthèse à l'aide de dérivés de la proline naturelle

Pour synthétiser des prolines quaternaires, plusieurs auteurs ont choisi comme substrat de départ la proline naturelle (**1**). Un des meilleurs exemples de cette catégorie est la synthèse de 1983 de Seebach (Schéma 1.1) [7]. La proline naturelle (**1**) est condensée avec le pivalaldéhyde pour former un nouveau cycle à 5

permettant ainsi d'ajouter un nouveau centre chiral de façon contrôlée, le carbone porteur du groupement tertbutyle. Le carbonyle de ce nouveau bicyclique **3** est par la suite énoisé avec le diisopropylamidure de lithium (LDA). L'énolate formé peut ensuite attaquer un électrophile (RX) pour former la molécule **4**. Le groupement tertbutyle va forcer la conformation du bicyclic qui guidera l'orientation du groupement R en dessous. La dernière étape est un clivage hydrolytique du bicyclic **4** en présence de HBr aqueux puis d'une résine échangeuse d'ions pour former la proline quaternaire voulue **2**.

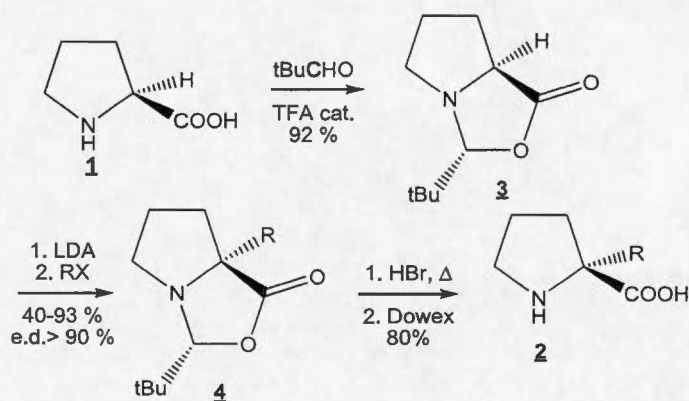


Schéma 1.1 Synthèse de prolines quaternaires (**2**) par la méthode de Seebach.

Cette méthode donne de bons rendements et se généralise pour un grand nombre de chaînes R. De plus, l'excès énantiomérique de la proline quaternaire voulue est excellent. Par contre, de nombreux atomes sont gaspillés afin de contrôler la stéréochimie. De plus, il est difficile d'obtenir des prolines possédant plusieurs groupements sur le cycle.

Tout comme Seebach, plusieurs autres auteurs utilisent l'ajout d'un cycle fusionné à la proline naturelle [8-10]. Ce cycle contient toujours un groupement pouvant guider la stéréochimie de l'attaque de la chaîne R. Toutes les méthodes fonctionnent très bien, mais ont toujours le problème de gaspiller énormément d'atomes.

1.2.2 Synthèse par formation du cycle pyrrolidinique

Une autre façon de former des prolines quaternaires (**2**) est de former, lors de la synthèse, le cycle pyrrolidinique. Ce cycle est synthétisé principalement de deux façons soit par 1,3-cycloaddition ou par cyclisation intramoléculaire.

Jones fait partie des auteurs ayant utilisé la 1,3-cycloaddition pour former le cycle pyrrolidinique (Schéma 1.2) [11]. Il débute sa synthèse par un dérivé partiellement hydrogéné d'imidazole **5** qu'il fait attaquer sur un ester α -bromé **6** pour former l'intermédiaire non isolé **7**. L'intermédiaire **7** peut ensuite réagir avec l'ester α,β -insaturé **8** pour former le bicyclic **9** par 1,3-cycloaddition. L'addition est orientée par l'encombrement du phényle qui pointe vers le dessus du cycle ainsi que par la sélectivité *endo* qui favorise un recouvrement des orbitales du carbonyle de l'ester **8** avec le cycle **7** lors de l'attaque. Ces deux étapes donnent un rendement en produit **9**, à partir du cycle **5**, de 23 % seulement. Puis, une réduction avec NaBH_3CN permet d'ouvrir le cycle biazoté **9** avec un rendement quantitatif. Finalement, une hydrogénolyse du lien benzylique permet de former le précurseur d'une proline quaternaire **11** avec un rendement de 61 %.

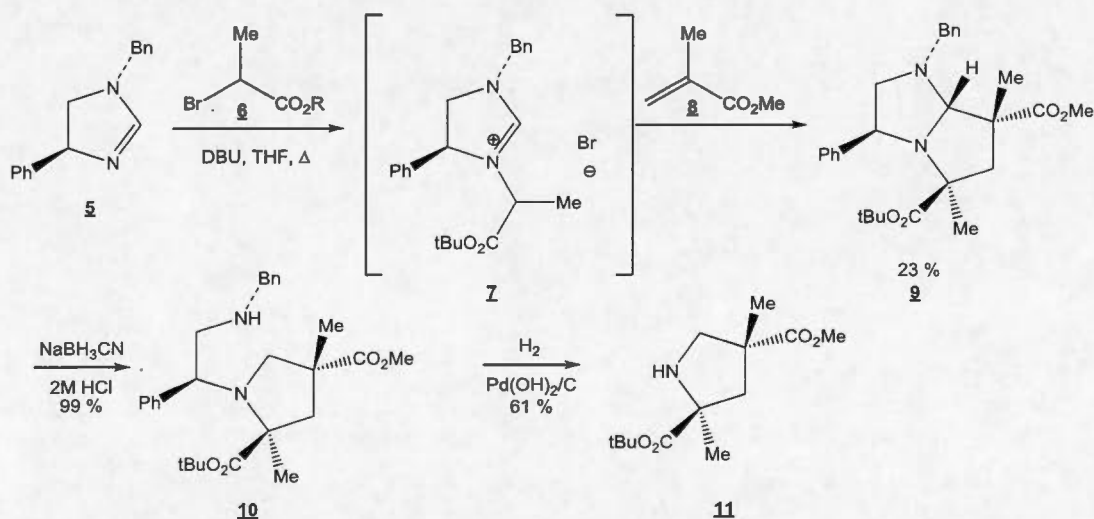


Schéma 1.2 Synthèse d'un précurseur des prolines quaternaires **11** de Jones.

Bien que la méthode de synthèse soit courte, elle possède quelques désavantages. Ces désavantages se retrouvent dans la plupart des méthodes utilisant la cycloaddition [12-17]. Premièrement, il faut des produits énantiomériquement enrichis (comme **5**) ou des auxiliaires chiraux (p.ex. l'auxiliaire de Evans) permettant l'orientation de la 1,3-cycloaddition dès le début de la synthèse. Souvent cela mène à un gaspillage d'atomes. Étant donné que les groupements sur le cycle sont placés tôt dans la synthèse, il faut recommencer dès le début si nous voulons faire des analogues. De plus, l'étape de cycloaddition donne souvent des rendements moyens.

Une autre façon de former le cycle pyrrolidinique est d'effectuer une cyclisation intramoléculaire [18-21]. Le groupe de Schöllkopf a développé une des méthodes les plus courtes pour arriver au cycle pyrrolidinique (Schéma 1.3) [22]. Il débute avec le produit commercial **12** qui est une condensation de l'alanine avec la valine. Puis, avec du butyllithium, il arrache le proton le plus accessible soit celui sur le même carbone que le méthyle. Le carbanion formé peut par la suite effectuer une substitution nucléophile sur le dibromopropane. La nouvelle chaîne ajoutée se positionne au-dessus à cause de l'orientation de l'isopropyle déjà présent sur la molécule. Sous l'effet de la chaleur, le composé **13** cyclise pour former le bicyclic **14**. Le produit **14** est formé avec un rendement de 81 % à partir du produit commercial **12**. De plus, son ratio diastéréoisomérique (r.d) est excellent soit 97 : 3. Finalement, en milieu acide, deux fonctions sont hydrolysées : l'imine en ester puis en acide ainsi que l'amide à la jonction de cycle sur **14**. Cette hydrolyse permet de former la proline quaternaire **15**.

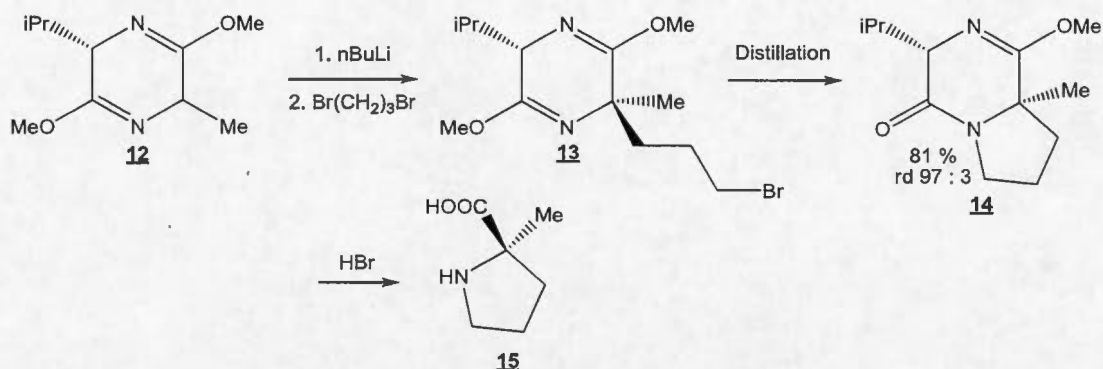


Schéma 1.3 Synthèse d'une proline quaternaire **15** par la méthode de Schöllkopf.

La cyclisation donne souvent des rendements légèrement supérieurs à la 1,3-cycloaddition. Par contre, les désavantages des deux méthodes sont très semblables. Il faut, encore une fois, des produits énantiomériques ou des auxiliaires chiraux permettant l'orientation de la cyclisation nécessitant souvent beaucoup d'atomes. De plus, la synthèse d'analogue n'est pas toujours évidente. Dans le cas présenté ci-haut, la déprotonation à la première étape se fait à la position la plus accessible. Le groupement doit donc rester très petit ce qui limite les possibilités de prolines formées.

1.3 But du projet

Même si de nombreuses méthodes existent déjà pour synthétiser des prolines quaternaires, elles entraînent pour la plupart un gaspillage d'atomes. De plus, elles ne sont pas toujours généralisables à une grande variété de prolines quaternaires.

Le but du présent projet est donc d'effectuer la synthèse d'une variété de prolines quaternaires facilement et en économisant le plus possible les atomes utilisés. Pour ce faire, nous utiliserons un outil de synthèse déjà développé dans notre laboratoire (Schéma 1.4) [23]. Cet outil comporte quatre étapes et permet de synthétiser des précurseurs d'acide aminé. La première étape est une diiodation d'un alcyne. Puis, un couplage au cuivre permettant de former une liaison carbone-

azote est effectué comme deuxième étape. Ce couplage sera nommé par la suite couplage au cuivre C-N afin de faciliter la lecture. La troisième étape est aussi un couplage au cuivre, mais cette fois-ci pour former une liaison carbone-oxygène. Il sera nommé couplage au cuivre C-O par la suite. Finalement, la dernière étape est un réarrangement de Claisen permettant d'introduire la stéréochimie voulue à notre molécule.

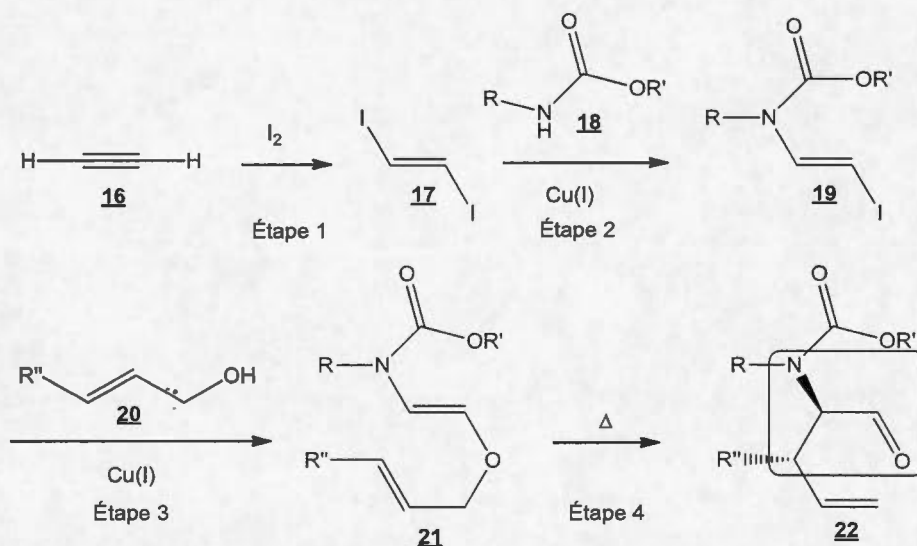


Schéma 1.4 Outil de synthèse du laboratoire Daoust.

À partir de ces quatre étapes clés, il est possible de développer une méthode de synthèse de prolines quaternaires (Schéma 1.5). La première étape consiste à diioder le pent-4-ynamide (**23**). Puis, un couplage au cuivre C-N permet de former le cycle pyrrolidinique. Contrairement à ce qui avait été développé dans l'outil de synthèse, ce couplage est intramoléculaire au lieu d'être intermoléculaire. Par la suite, un couplage intermoléculaire au cuivre C-O peut être effectué sur l'iode restant. Pour favoriser l'obtention d'un énantiomère comme produit final, il suffit d'utiliser à cette étape un alcool chiral pour effectuer le couplage. Cette chiralité permettra d'orienter le réarrangement de Claisen pour n'obtenir qu'un seul énantiomère. Finalement, à partir de **27**, une décarbonylation ainsi que l'oxydation de l'aldéhyde en acide permettent de former des prolines quaternaires **28**.

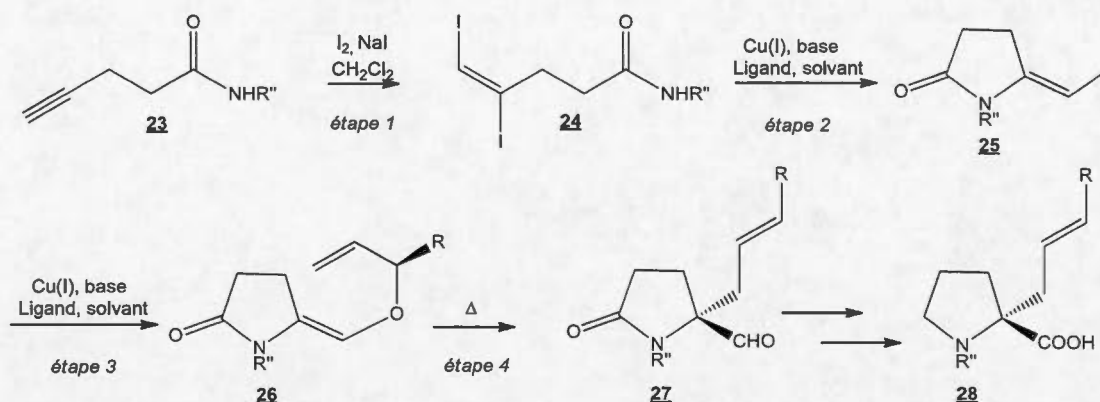


Schéma 1.5 Synthèse proposée pour la formation de prolines quaternaires.

Cette voie de synthèse possède plusieurs avantages. Premièrement, outre les iodes, tous les atomes impliqués dans la synthèse sont présents dans le produit désiré, soit le précurseur d'acide aminé **27**. De plus, les réactions utilisent des catalyseurs de cuivre, qui sont très peu toxiques pour l'environnement par rapport aux autres catalyseurs métalliques couramment utilisés (palladium, cobalt, etc.) Notre voie de synthèse est donc plutôt «verte». Aussi, la chiralité est introduite tard dans la synthèse ce qui réduit les coûts étant donné que les produits énantiomériquement purs sont souvent plus chers. Finalement, le carbonyle dans le cycle à 5 ouvre une grande possibilité d'ajout sur le cycle autant directement sur le carbonyle qu'en alpha de celui-ci. Il est donc facile de former plusieurs analogues de prolines quaternaires. Ces différents dérivés peuvent facilement être formés sans avoir à recommencer la synthèse du début.

Le chapitre suivant présentera la théorie ainsi que quelques exemples de la littérature sur les couplages au cuivre, réactions centrales de la synthèse proposée pour la formation de prolines quaternaires.

CHAPITRE II

LES COUPLAGES AU CUIVRE

2.1 Généralité sur les réactions de couplage au cuivre

La synthèse que nous proposons au chapitre I pour former des prolines quaternaires est basée en grande partie sur deux réactions de couplage au cuivre, une permettant la formation d'un lien carbone azote et une permettant la formation d'un lien carbone oxygène.

Une réaction de couplage consiste à lier deux molécules à l'aide d'un catalyseur métallique, dans ce cas-ci le cuivre. Les couplages peuvent être classés en deux grandes catégories : les homocouplages et les couplages croisés. Les homocouplages sont des couplages qui sont effectués entre deux molécules identiques menant à un produit symétrique. Les couplages croisés sont des couplages entre deux molécules non-identiques. Les deux couplages prévus dans notre synthèse font partie de la deuxième catégorie, les couplages croisés. Plus précisément, ils consistent en une substitution nucléophile catalysée par le cuivre. Le nucléophile est un hétéroatome **29** et l'électrophile est un halogène (p. ex. iode) lié à un carbone vinylique **30** (Schéma 2.1).

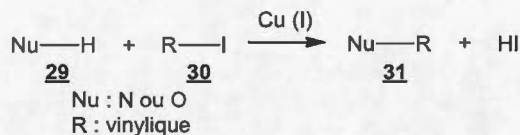


Schéma 2.1 Schéma général d'un couplage au cuivre.

Les premiers couplages au cuivre ont été effectués au début du 20^e siècle par Ullmann et Goldberg [24-26]. Ils ont réussi autant des homocouplages que des couplages croisés. Par contre, ces couplages nécessitaient des températures très élevées, des quantités stœchiométriques de cuivre, l'utilisation de bases fortes, de solvants très polaires et des temps de réaction très longs [27, 28]. Ils ont donc été peu étudiés pendant près d'un siècle, même si l'industrie continuait à utiliser ces couplages développés par Ullmann et Goldberg.

En 1997, Buchwald, à l'aide de ses connaissances sur les couplages au palladium développées dans les mêmes années par lui-même et Hartwig [29, 30], a mis au point un des premiers couplages au cuivre avec des conditions douces [31]. Il a couplé un iodure aromatique **32** (X=I) avec un phénol **33** pour former un diaryléther **34** (Schéma 2.2).

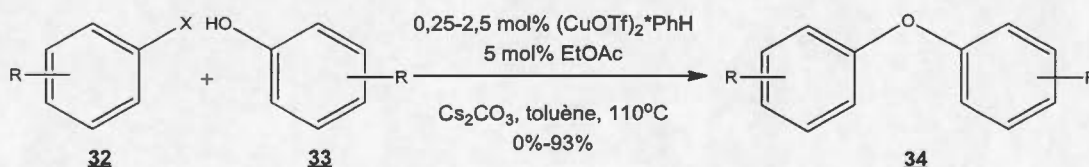


Schéma 2.2 Premier couplage au cuivre réalisé par Buchwald, formation de diaryléther (**34**).

Le développement des couplages au cuivre est devenu important comme alternative aux couplages au palladium qui possèdent plusieurs inconvénients, surtout pour les réactions à grande échelle. Le palladium est dispendieux, ses dérivés sont souvent toxiques et il est sensible à l'air, l'humidité et certains groupements fonctionnels [28, 32]. Le cuivre est un métal beaucoup moins dispendieux et ses dérivés sont peu

toxiques. De plus, le cuivre peut tolérer une plus grande variété de groupements fonctionnels que le palladium et est beaucoup moins sensible à l'humidité [33].

Le mécanisme du couplage au cuivre n'a pas été prouvé, mais une proposition mécanistique semble acceptée dans la littérature. Celui-ci est présenté au schéma 2.3 [34]. La première étape est la coordination du cuivre (I) **35** avec deux ligands monodentates ou un ligand bidentate. En même temps, le nucléophile **29** est déprotonné par une base, dans ce cas-ci, le carbonate de césium (**37**). Cette base est souvent utilisée dû à sa solubilité dans les solvants organiques. Par la suite, le cuivre complexé **36** effectue une transmétallation, permettant ainsi d'échanger l'iode pour le nucléophile. Cette transmétallation mène au complexe **40**. Puis, l'addition oxydante d'un iodure insaturé **30** sur le complexe **40** fait passer le cuivre (I) en cuivre (III) (complexe **41**). Finalement, le cuivre (III) revient en cuivre (I) en faisant l'élimination réductrice de NuR (**31**). Le complexe **36** est ainsi reformé et peut répéter le cycle catalytique. En observant le mécanisme, il est possible de voir qu'en plus des réactifs (NuH et RI) et d'une source de cuivre, il faut, pour effectuer un couplage au cuivre, un ligand et une base.

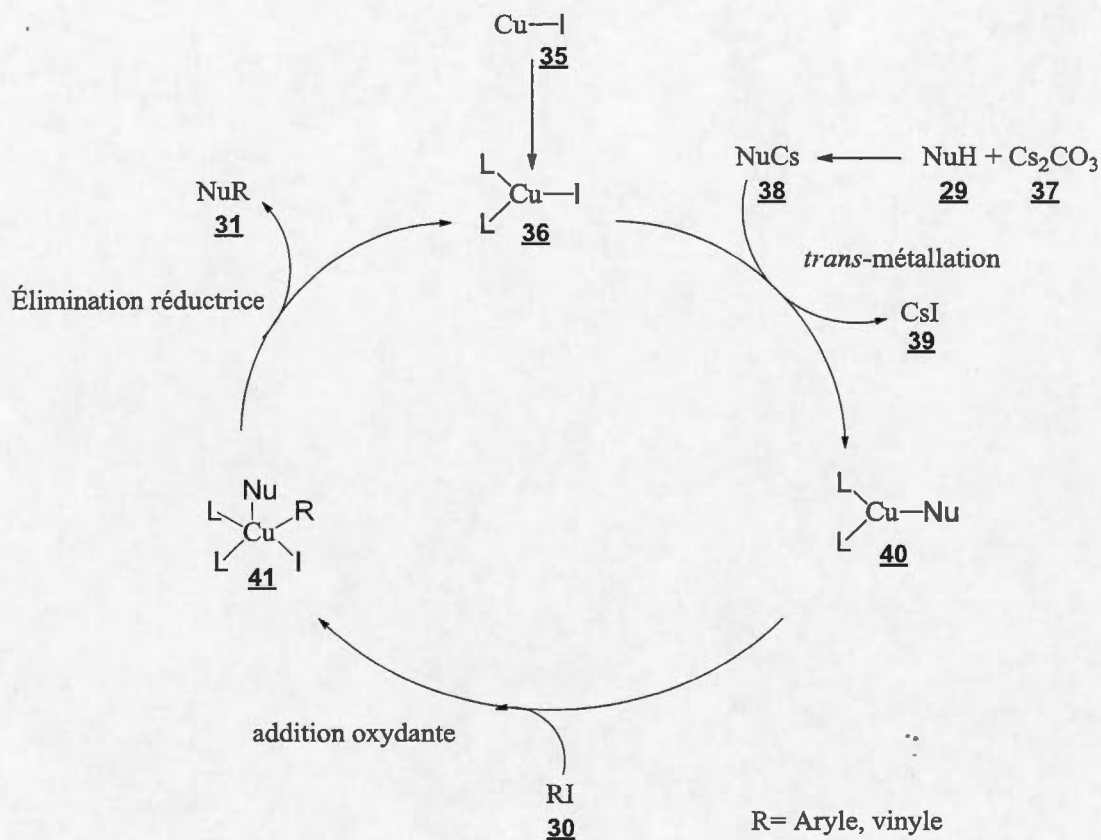


Schéma 2.3 Mécanisme accepté pour les réactions de couplage croisé à l'aide du cuivre.

Les deux sections suivantes présentent quelques exemples de la littérature sur les deux types de couplages au cuivre utilisés dans ce projet, les couplages au cuivre C-N et C-O. Dans la littérature, ce sont les couplages avec des aromatiques qui sont les plus documentés. Il y a beaucoup moins d'exemples sur les composés insaturés non aromatiques. Par contre, étant donné que ce sont ces composés non aromatiques qui sont couplés dans ce projet, seuls les couplages de la littérature avec des produits non aromatiques seront présentés aux sections suivantes.

2.2 Couplage au cuivre C-N

En 2003, Buchwald présente une des premières vinylations intermoléculaires d'amides et de carbamates catalysées par le cuivre [35]. Les substrats utilisés sont assez variés : il fait réagir des amides et des carbamates autant cycliques que non-cycliques **42** avec des iodures et des bromures vinyliques **43** (Schéma 2.4). Il démontre donc que ce couplage fonctionne avec une variété de substrats. Pour effectuer cette réaction, Buchwald utilise des conditions réactionnelles très douces, soit 5 mol% de CuI, 20 mol% de *N,N'*-diméthyléthylènediamine (**44**), aussi appelée DMEDA, le ligand de la réaction. En plus, il ajoute une base pour déprotonner l'amide ou le carbamate. La base est soit le carbonate de potassium, utilisé dans le toluène, ou le carbonate de césium, utilisé dans le tétrahydrofurane (THF). Le solvant utilisé dépend probablement de la solubilité de la base utilisée dans celui-ci. Ce couplage permet de former des énamides **45** avec des rendements allant de bons à excellents.

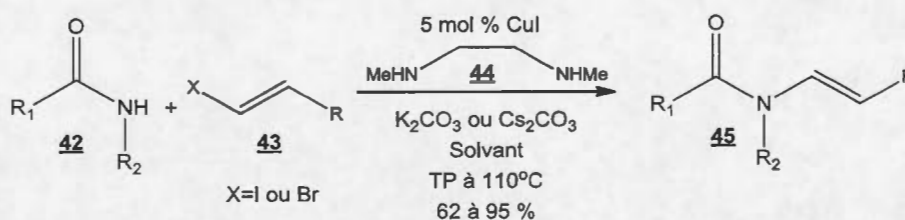


Schéma 2.4 Vinylation d'amide et de carbamate catalysé par le cuivre de Buchwald.

Quelques années plus tard, en 2005, Hu démontre que les vinylations d'amides catalysées au cuivre développées par Buchwald peuvent s'effectuer de façon intramoléculaire [36]. Hu commence par effectuer une petite optimisation pour obtenir les meilleures conditions réactionnelles pour la cyclisation. Il fait varier le ligand, la base, le solvant et la température. Ses meilleures conditions sont le CuI avec du DMEDA (**44**) comme ligand, le Cs₂CO₃ comme base dans le dioxane à reflux (Schéma 2.5). Ils démontrent par la suite que leur méthode permet la formation de cycles à 5, 6 et 7. Sans surprise, la synthèse de cycles à 7 membres

(n=3) donne de moins bons rendements puisqu'ils sont plus lents à former que les cycles à 5 ou 6 membres. Les rendements du couplage varient entre 14 % et 95 %.

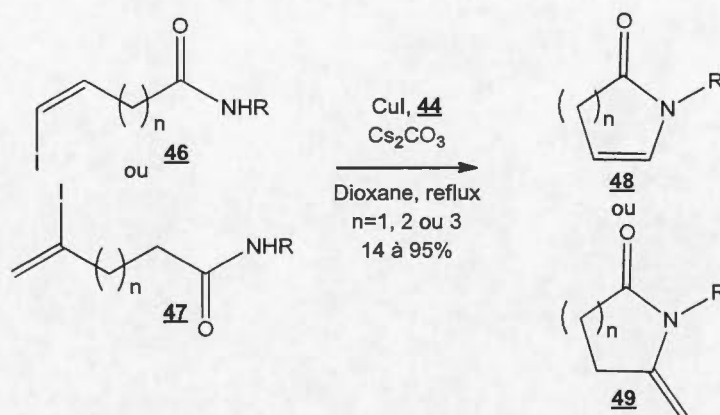


Schéma 2.5 Vinylation intramoléculaire d'amides catalysés au cuivre développée par Hu.

En 2008, Sanapo, dans le groupe de recherche du professeur Daoust, a commencé à s'intéresser au couplage au cuivre [23]. En se basant sur les travaux de Buchwald, Sanapo a développé une méthode de vinylation d'amides cycliques et acycliques ainsi que d'un carbamate 42 avec un diiodure vinylique, le 1,2-diiodoéthène (17) (Schéma 2.6). Il démontre qu'il est possible de coupler sélectivement un seul iode du diiodure pour obtenir des β -iodoénamides 50 tout en gardant la configuration *trans* de la liaison double. Étant donné que la molécule formée lors du couplage au cuivre C-N possède encore un iode vinylique, il est possible d'effectuer d'autres couplages sur celle-ci (voir outil de synthèse, Schéma 1.4).

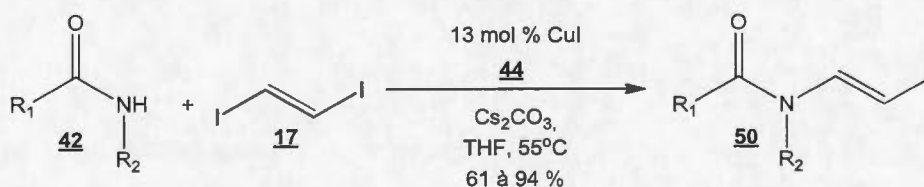


Schéma 2.6 Synthèse de β -iodoénamides 50 catalysée par le cuivre de Daoust.

Quelques années plus tard, Bergeron et Ricard du groupe du professeur Daoust, ont étudiés, dans le cadre de la synthèse d'alcaloïdes, la vinylation intramoléculaire entre une fonction amide et un diiodure vinylique sur la même molécule **51** (Schéma 2.7) [37, 38]. Cette réaction s'inscrit dans la synthèse d'alcaloïdes soit la monomorine et la xénovénine. Une optimisation de tous les réactifs présents dans la réaction a été faite. Les conditions réactionnelles donnant les meilleurs rendements sont les mêmes pour $n=1$ et $n=2$ soit 16 mol% de CuI, 20 mol% de DMEDA (**44**), 2 équivalents de Cs_2CO_3 dans le THF à 55°C . Ces conditions sont identiques à celles développées par Sanapo pour le couplage intermoléculaire. Les rendements de cyclisation obtenus sont de 81 % lorsque $n=1$ et de 95 % lorsque $n=2$. Par contre, alors que la cyclisation est complètement régiosélective lorsque $n=1$, un problème de spécificité de l'iode impliqué dans le couplage est observé lorsque $n=2$. En effet, deux produits de cyclisation sont observés, soit le 5-endo **52** et le 4-exo **53**. C'est ce deuxième qui est favorisé. Une étude de différents ligands a permis de modifier le ratio **52** : **53** (de 1 : 5,4 avec le DMEDA (**44**) à 1 : 1,7 avec la triphénylphosphine), mais aucun n'a permis de former majoritairement du produit 5-endo **52**. Malgré le fait que ce n'est pas une substitution nucléophile, il semblerait que la cyclisation respecte les règles de Baldwin et c'est pourquoi le produit 4-exo **53** est toujours favorisé.

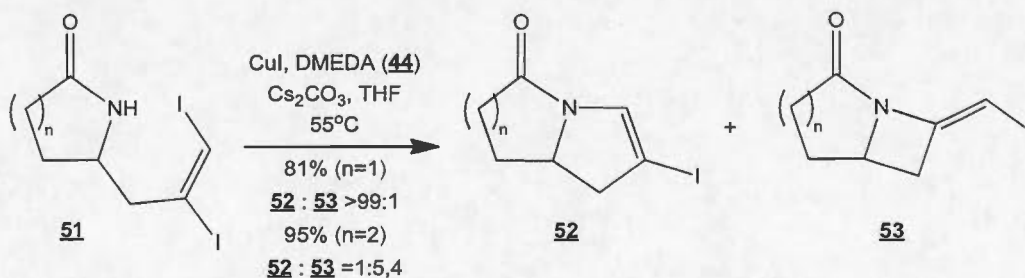


Schéma 2.7 Cyclisation catalysée par le cuivre d'une fonction amide et d'un diiodure vinylique réalisé par Daoust.

2.3 Couplage au cuivre C-O

En 2003, Buchwald, en plus d'avoir développé la vinylation intermoléculaire d'amides catalysée au cuivre, a aussi mis au point les O-vylations à partir de différents alcools et d'halogénures vinyliques [39]. Il a couplé différents alcools **55** (autant aliphatique, propargylique, benzylique et allylique) avec des iodures vinyliques **54** pour former des vinylalkyléthers **56** (Schéma 2.8). Comme dans les couplages au cuivre C-N, le ligand utilisé pour le couplage est diazoté. Par contre, dans ce cas-ci, c'est la 1,10-phénanthroline (**57**) qui donne les meilleurs rendements (contrairement au DMEDA (**44**) pour les couplages C-N) (Figure 2.1). De plus, le couplage est effectué dans un solvant beaucoup moins polaire, le toluène, que pour les couplages C-N, qui s'effectue dans le dioxane ou THF.

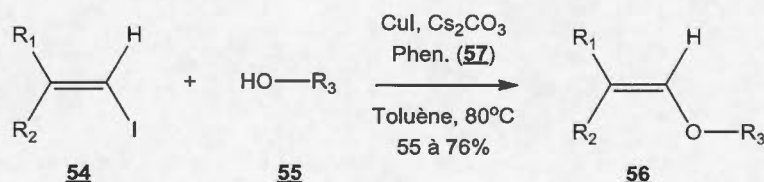


Schéma 2.8 O-vinylation de différents alcools et d'halogénure vinyliques de Buchwald.

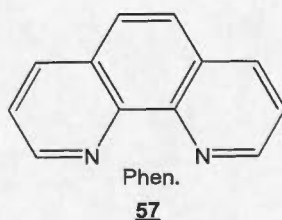


Figure 2.1 Structure du ligand 1,10-phénanthroline (phen.) (**57**).

En 2007 et 2012, Daoust a présenté la O-vinylation de différents alcools allyliques **58** avec des β -iodoénamides **50** catalysée par le cuivre (Schéma 2.9) [23, 40]. Contrairement à Buchwald, ses conditions réactionnelles optimales ressemblent beaucoup plus à celles développées pour le couplage au cuivre C-N. En effet, le ligand donnant les meilleurs rendements est le DMEDA (**44**) dans un solvant

relativement polaire, le THF, les mêmes que pour le couplage C-N. Les rendements de couplages sont excellents soit de 88 à 94 %. Les iodures vinyliques utilisés par Daoust sont beaucoup plus riches que ceux utilisés par Buchwald ce qui pourrait expliquer cette différence de conditions réactionnelles optimales.

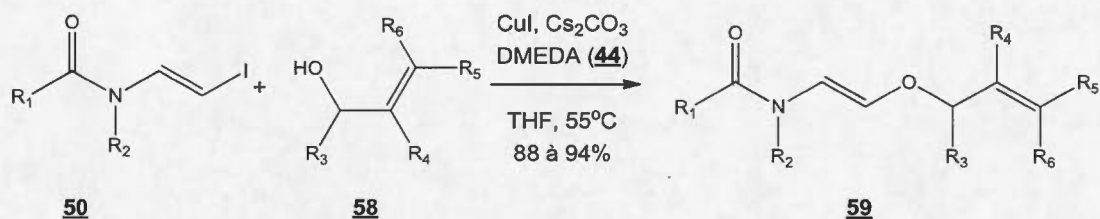


Schéma 2.9 O-vinylation de β -iodoénamides **50** avec différents alcools allyliques **58** de Daoust.

Avec toutes ces connaissances provenant de la littérature, il est possible de mieux cibler les conditions réactionnelles à essayer pour les deux couplages présents dans notre synthèse proposée de la proline quaternaire.

CHAPITRE III

L'APPLICATION DE L'OUTIL DE SYNTHÈSE À LA PRÉPARATION DE PROLINES QUATERNAIRES

3.1 Préparation des amides de départ

Comme il a été décrit dans le chapitre I, nous avons proposé une méthode de synthèses énantiosélectives de prolines quaternaires. Pour débiter cette synthèse, il faut préparer différents amides à partir de l'acide pent-4-ynoïque (**64**). Quatre amides différents ont été choisis pour effectuer l'étude de la synthèse : le *N*-benzylpent-4-ynamide (**60**), le *N*-phénylpent-4-ynamide (**61**), le pent-4-ynamide (**62**) et le *N*-(tertbutoxycarbonyl)pent-4-ynamide (**63**) (Figure 3.1).

L'amide **60** possède un groupement donneur sur l'azote, un benzyle, l'amide **61** plutôt un groupement légèrement attracteur des électrons de l'azote, un phényle, le troisième **62** ne possède pas de groupement et le dernier **63** a un groupement attracteur sur l'amide. Ainsi, il sera possible d'évaluer l'impact de la densité électronique sur l'amide pour les réactions suivantes.

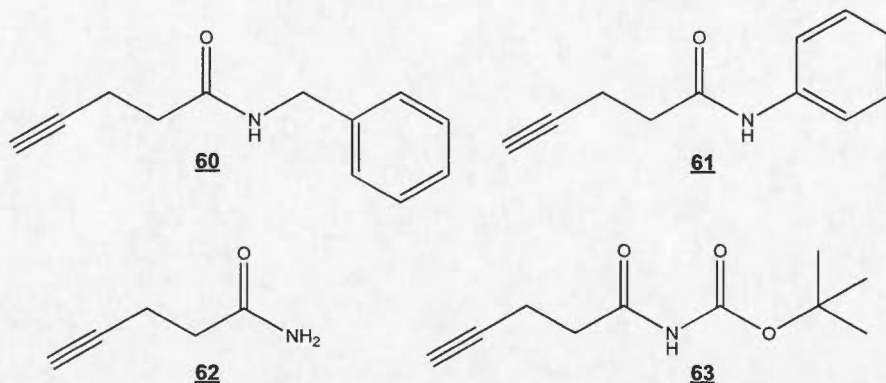


Figure 3.1 Les différents amides synthétisés en vue de la synthèse de prolines quaternaires.

Les différents amides ne sont pas tous synthétisés de la même façon. La première méthode utilisée fut celle de Dominguez qui permet de synthétiser des amides secondaires seulement. Nous avons appliqué cette méthode pour la synthèse de **60**, **61** et **63**. La réaction se produit entre l'acide pent-4-ynoïque (**64**) et l'amine correspondante en présence de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) [41] (Schéma 3.1).

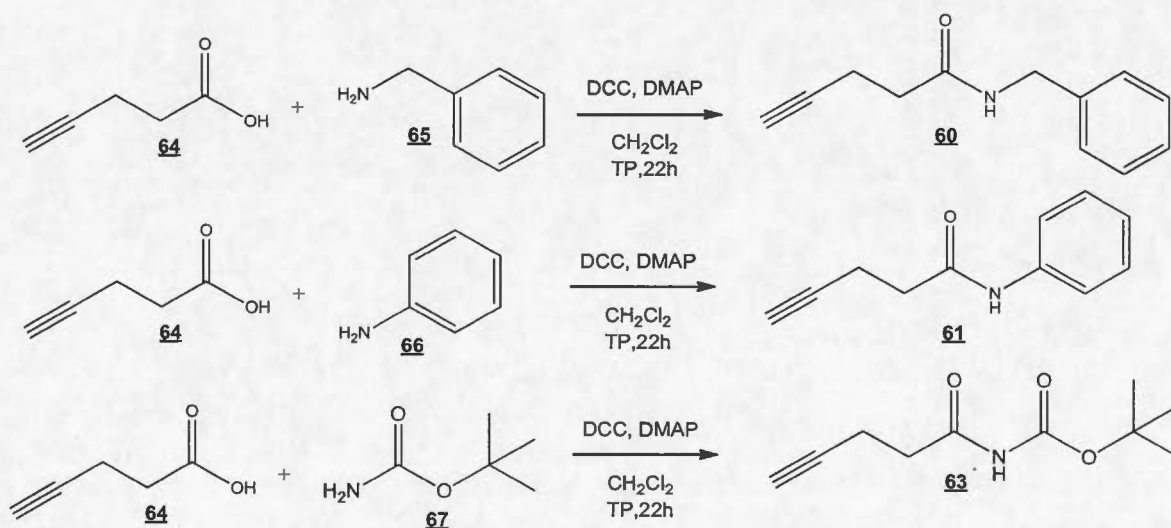
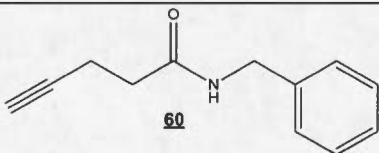
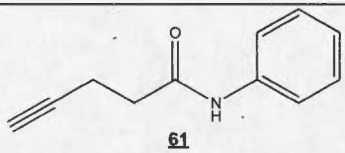
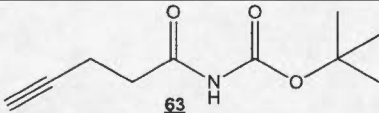


Schéma 3.1 Synthèse d'amides par complexation avec le DCC.

Les rendements obtenus pour la formation des amides sont de 74-80 % pour la formation de **60** (Tableau 3.1 entrée 1) et de 73-87 % pour la formation de **61** (entrée 2). La réaction pour former le composé **63** ne donne pas de produit attendu (entrée 3).

Tableau 3.1
Rendement de formation des amides **60** et **61**¹

Entrée	Produit désiré	Rendements
1	 60	74-80 %
2	 61	73-87 %
3	 63	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées en présence de 1 équivalent d'acide pent-4-ynoïque (**64**), 1,1 équivalents d'amine, 1,1 équivalents de DCC et 0,05 équivalent de DMAP avec une concentration en acide pent-4-ynoïque (**64**) de 0,25 mol/L dans le CH₂Cl₂.

L'amide primaire **62** a été synthétisé par la méthode présentée par Webb [42] à partir de l'acide pent-4-ynoïque (**64**). Elle consiste en une succession de deux réactions, soit la formation du chlorure d'acyle suivi de l'attaque de l'ammoniac (provenant du NH₄OH) pour former l'amide **62** (Schéma 3.2). La première étape, la formation du chlorure d'acyle, s'effectue en présence de diméthylformamide (DMF) (**68**) et de chlorure d'oxalyle (**69**). Le chlorure d'acyle ainsi formé n'est pas isolé dû à sa très grande réactivité et sa volatilité. Par la suite, l'ajout du chlorure d'acyle sur l'hydroxyde d'ammonium permet de former l'amide voulu **62**. Les rendements obtenus pour ces deux réactions successives varient entre 82 et 90 %.

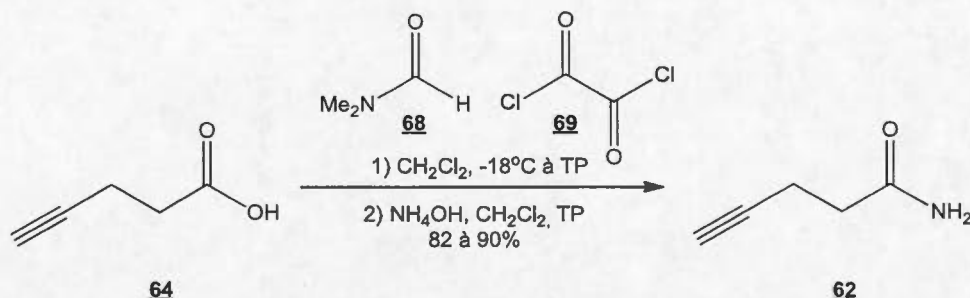


Schéma 3.2 Synthèse de l'amide primaire **62** à partir de l'acide pent-4-ynoïque (**64**) selon les conditions de Webb.

Des conditions réactionnelles très semblables ont été essayées pour synthétiser la molécule **63**. Au lieu d'ajouter du NH_4OH à la deuxième étape, c'est le carbamate **67** qui est ajouté. Cela n'a pas donné le produit voulu.

Ces résultats nous indiquent que nous allons devoir développer une autre méthode pour préparer l'amide **63**. Nous avons réussi à le synthétiser à partir de l'amide primaire **62** (Schéma 3.3). La réaction débute avec la formation d'un intermédiaire isocyanate à partir de l'amide **62** en présence de chlorure d'oxalyle (**69**) dans le 1,2-dichloroéthane (DCE). Par la suite, le tert-butanol ajouté peut attaquer l'isocyanate pour former l'amide voulu **63**. Ces conditions réactionnelles proviennent des travaux de Corey [43].

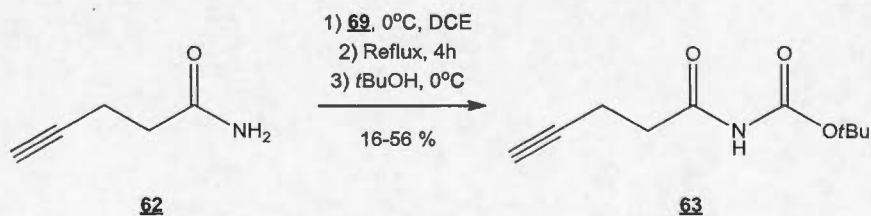


Schéma 3.3 Préparation de l'amide **63** par protection à l'aide d'un Boc de l'amide primaire **62**.

Le rendement obtenu lorsque nous utilisons directement les conditions réactionnelles de Corey à notre synthèse est de 16 % (Tableau 3.2 entrée 1). Nous avons donc décidé d'optimiser quelques paramètres. Étant donné que la

première étape de la réaction est la formation d'un isocyanate et que cette fonction est sensible à l'eau, nous avons décidé de sécher toute la verrerie utilisée pour la réaction à l'étuve. Cette modification a permis de faire passer le rendement à 35 % (entrée 2). Par la suite, nous avons remarqué que le chlorure d'oxalyle (**69**) utilisé était très rose (alors qu'il est supposé être transparent lorsque pur). Nous avons donc décidé de le distiller. Le rendement de cet essai est plus faible soit 21 % (entrée 3). Par contre, nous pensons que cette baisse est due à d'autres facteurs que la distillation du chlorure d'oxalyle (**69**), étant donné que les autres réactions effectuées dans le laboratoire avec le chlorure d'oxalyle (**69**) distillé ne sont pas affectées. Ensuite, nous avons décidé de buller de l'azote dans la réaction pour éliminer l'air (entrée 4). Le rendement est de 33 %. La dernière modification essayée est au niveau de l'extraction. Nous avons remarqué que la molécule voulue **63** semble légèrement soluble dans l'eau. Ainsi, pour en récupérer une plus grande quantité, nous avons augmenté le nombre d'extraction à l'acétate d'éthyle (AcOEt) (entrée 5). Le rendement a augmenté à 56 %. Ce sont donc ces dernières conditions qui sont conservées pour effectuer la réaction.

Tableau 3.2
Variation des différents paramètres de la réaction pour obtenir l'amide **63**¹

Entrée	Séchage verrerie	Distillation de 69	Bullage N ₂	Extraction	Rendement
1	Non	Non	Non	5X AcOEt	16 %
2	Oui	Non	Non	5X AcOEt	35 %
3	Oui	Oui	Non	5X AcOEt	21 %
4	Oui	Oui	Oui	5X AcOEt	33 %
5	Oui	Oui	Oui	7X AcOEt	56 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées en présence de 1 équivalent d'amide primaire **62**, 1,5 équivalents de chlorure d'oxalyle (**69**), 3 équivalents de tertbutanol avec une concentration en amide **62** de 0,3 mol/L dans le DCE.

Étant donné que le rendement n'est pas très élevé, nous avons essayé une dernière méthode pour former l'amide **63**. Les conditions réactionnelles utilisées sont celles

de Fleming [44]. Il utilise le dicarbonate de tertbutyle (**70**) comme électrophile en présence de DMAP (Schéma 3.4). Malheureusement, nous n'avons pas isolé la molécule voulue **63** dans ces conditions. Il semble se produire l'ajout de deux groupements Boc sur l'amide primaire **62** au lieu d'un seul. Nous avons essayé de mettre moins d'équivalent de **70**. Encore une fois, le produit de double ajout est observé en plus du produit de départ **62** restant. Même si le rendement n'est pas très élevé, nous resterons avec la méthode passant par la formation de l'isocyanate pour former l'amide **63**.

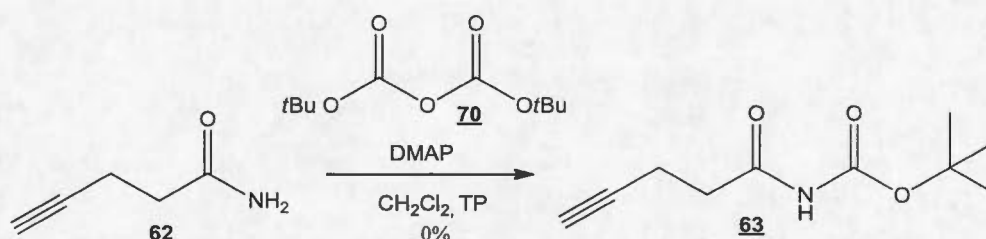


Schéma 3.4 Synthèse de l'amide **63** par la méthode de Fleming.

3.2 La diiodation

La deuxième étape pour la synthèse de prolines quaternaires est la diiodation de la liaison triple. Les conditions réactionnelles utilisées pour cette réaction proviennent d'un article de Jiang [45]. La réaction est effectuée en présence de I_2 et de NaI dans le dichlorométhane (Schéma 3.5).

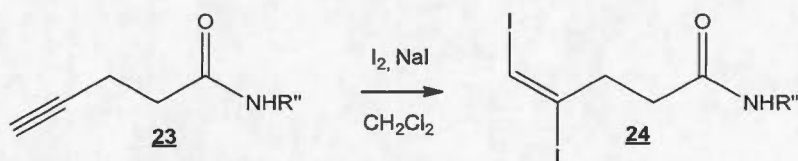


Schéma 3.5 Diiodation d'amide **23** par la méthode de Jiang

Nous nous sommes rendu compte avec les premiers essais de diiodation qu'un produit secondaire était formé en grande quantité dans tous les essais. En plus du

produit diiodé voulu **24** (où R'' = benzyle, phényle, boc ou H), il y a formation d'une lactone **71** selon le mécanisme présenté au schéma 3.6. Après complexation de l'iode sur la liaison triple, il y a attaque du carbonyle de l'amide de façon intramoléculaire au lieu de l'attaque d'un autre iode. Il y a ainsi formation d'un ion iminium qui peut être hydrolysé pour former la lactone **71**. Taguchi observe aussi cette O-cyclisation, qui forme de la lactone, lors des réactions d'iodolactamisation. Il défavorise cette O-cyclisation par l'ajout d'un acide de Lewis [46].

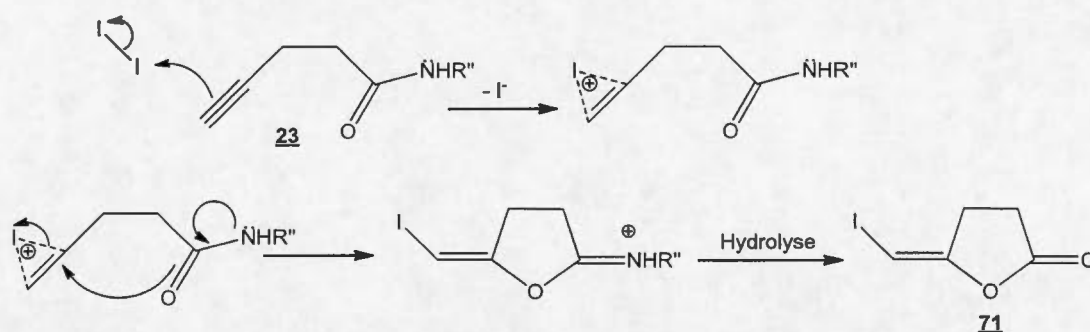


Schéma 3.6 Mécanisme proposé pour la formation de la lactone **71**.

Notons que la nature du groupement R'' sur l'amide influence la quantité de lactone **71** formée lors de la réaction d'iodation (Tableau 3.3). Dans le cas où le groupement sur l'amide est plutôt donneur (R''=benzyle), la quantité de lactone **71** est assez élevée (entrée 1). Puisque le carbonyle est plus riche, il peut plus facilement aller attaquer la liaison triple coordonnée à l'iode. D'ailleurs, lorsque R'' est un benzyle, il y a même plus de lactone **71** formée que de produits diiodés **24**. Dans le cas où le groupement R'' sur l'amide est un hydrogène ou si le groupement est légèrement attracteur (R''=phényle) la formation du produit diiodé est légèrement favorisée (entrées 2 et 3). Lorsque le groupement R'' est fortement attracteur (R''=Boc), le carbonyle de l'amide est beaucoup plus pauvre et peut plus difficilement attaquer la liaison triple. Ainsi, la formation de lactone **71** est réduite (entrée 4). Puisqu'il y a formation d'un produit secondaire, les rendements en produit diiodé **24** sont relativement faibles. Les rendements avec le groupement R''= benzyle et Boc ne sont pas disponibles puisque les produits formés ne sont pas stables au contact de

l'air (entrées 1 et 4). Puisque nous voulions garder une chimie relativement simple pour la synthèse de prolines quaternaires, nous n'avons pas utilisé de tube de schlenk ou de boîte à gant pour isoler ces produits.

Tableau 3.3

Rendement de la réaction de diiodation des amides **23** et ratio de produit diiodé **24** : lactone **71** en fonction du groupement R'' sur l'amide¹

Entrée	R''	Ratio RMN diiodé 24 : lactone 71	Rendement en produit diiodé 24
1	Benzyle	0,6 : 1	---- ²
2	Phényle	1,2 : 1	30 %
3	H	1,4 : 1	25 %
4	Boc	5,0 : 1	---- ²

¹ Toutes les réactions ont été effectuées à l'abri de la lumière en présence de 1 équivalent d'amide **23**, 3 équivalents d'iodure de sodium et 1,2 équivalents d'iode avec une concentration en amide **23** de 0,1 mol/L dans le dichlorométhane.

² Rendement isolé non disponible puisque le produit formé n'est pas stable au contact de l'air.

Afin d'augmenter les rendements de diiodation, il faut donc défavoriser la formation de lactone **71**. Puisque c'est l'attaque du carbonyle qui cause la formation de **71**, nous avons pensé réduire sa disponibilité en ajoutant un acide de Lewis à la réaction. Deux acides de Lewis ont été sélectionnés soit le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.4.

L'ajout de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a permis de diminuer la quantité de lactone **71** dans tous les cas (entrées 1 à 3) sauf pour le groupement Boc (entrée 4). Sans surprise, l'ajout de l'acide de Lewis a clivé le groupement Boc. Comme mentionné plus haut, le produit diiodé **24** avec R''=benzyle est instable au contact de l'air, c'est pourquoi aucun rendement isolé n'a pu être déterminé (entrée 1). Le produit diiodé **24** avec le groupement R''=phényle contenant du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'a pu être isolé puisque le brut s'est décomposé en présence d'air (entrée 2). Dans le cas du R''=H, la baisse de lactone **71** semble avoir directement permis d'augmenter la quantité de diiodé formé

24 puisque le rendement est passé de 25 % sans acide de Lewis (Tableau 3.3 entrée 3) à 59 % avec l'ajout de $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$ (Tableau 3.4 entrée 3).

L'ajout de $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ a sensiblement le même effet que le $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$. Il permet de diminuer la quantité de lactone **71** formé pour tous les essais (entrées 5 à 7), mais provoque le clivage du groupement Boc (entrée 8). Le $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ semble, par contre, un peu moins efficace que le $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$. Les ratios diiodé **24** : lactone **71** sont plus faibles lorsque $\text{R}'' = \text{benzyle}$ et phényle avec le $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ (entrées 5 et 6) qu'avec le $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$ (entrées 1 et 2). Cette légère baisse du ratio diiodé **24** : lactone **71** en utilisant le $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ peut s'expliquer par le fait que $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$ est un acide de Lewis plus fort. Ainsi le carbonyle de l'amide étant plus pauvre en électrons, il est donc moins en mesure d'attaquer la liaison triple coordonnée à l'iode. Lorsque $\text{R}'' = \text{H}$, l'utilisation de $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ conduit à un résultat quelque peu surprenant : un ratio 49 : 1 en faveur du produit désiré avec 75 % de rendement en produit isolé (notre meilleur résultat) (entrée 7).

Tableau 3.4

Rendement de la réaction de diiodation des amides **23** en présence d'un acide de Lewis et ratio de produit diiodé **24** : lactone **71** en fonction du groupement R'' sur l'amide¹

Entrée	Acide de Lewis	R''	Ratio RMN diiodé 24 : lactone 71	Rendement en produit diiodé 24
1	$\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$	Benzyle	16 : 1	---- ²
2		Phényle	13 : 1	---- ²
3		H	24 : 1	59 %
4		Boc	Déprotection du Boc	----
5	$\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$	Benzyle	7,3 : 1	---- ²
6		Phényle	7,3 : 1	---- ²
7		H	49 : 1	75 %
8		Boc	Déprotection du Boc	----

¹ Toutes les réactions ont été effectuées à l'abri de la lumière en présence de 1 équivalent d'amides **23**, 3 équivalents d'iodure de sodium, 1,2 équivalents d'iode et 1,05 équivalents d'acide de Lewis avec une concentration en amide **23** de 0,1 mol/L dans le dichlorométhane.

² Rendement isolé non disponible puisque le produit formé n'est pas stable au contact de l'air.

À la lumière de tous les résultats de diiodation, c'est l'ajout de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ qui donne les meilleurs résultats lorsque $\text{R}'' = \text{benzyle}$, phényle et H. Dans le cas du $\text{R}'' = \text{Boc}$, aucun acide de Lewis ne doit être ajouté. Pour la suite des travaux, les quatre produits diiodés formés seront utilisés. Dans le cas où le groupement R'' de **24** est phényle ou H, les produits diiodés sont plus stables et seront utilisés pur pour la suite de notre étude. Par contre, lorsque $\text{R}'' = \text{benzyle}$ ou Boc, les diiodés formés n'étant pas stable à l'air, ils seront utilisés sans être isolés pour l'étape subséquente.

3.3 Cyclisation par couplage au cuivre C-N

La troisième étape de la synthèse est le premier couplage intramoléculaire au cuivre qui permet la formation du cycle de la proline. La réaction est présentée au schéma 3.7.

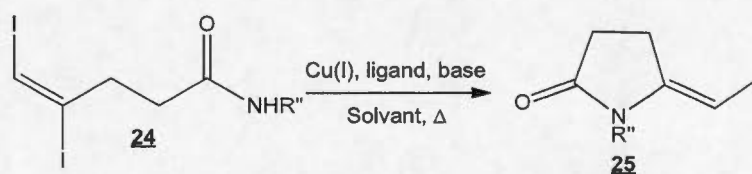


Schéma 3.7 Réaction de couplage au cuivre intramoléculaire.

Les quatre produits diiodés **24** dont nous avons discuté à la section précédente sont tous testés pour la réaction de couplage. Les différents produits formés sont représentés dans la figure suivante.

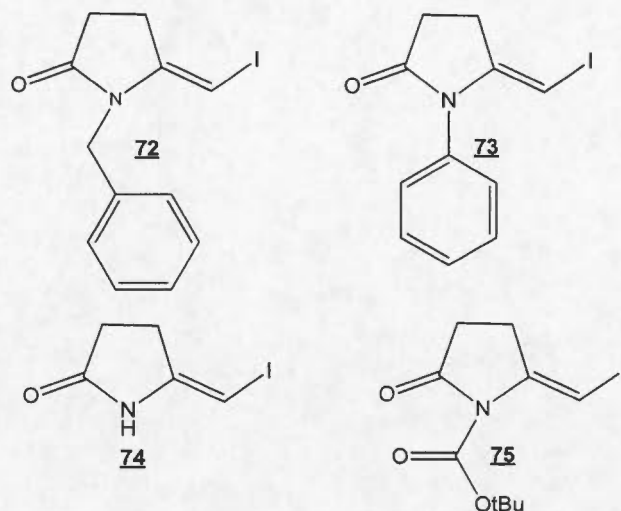


Figure 3.2 Quatre produits de couplage intramoléculaire formés.

Le premier produit de couplage étudié est celui avec un groupement benzyle, soit **72**. Les premières conditions réactionnelles de couplage essayées correspondent à celles développées par Bergeron et Ricard [37, 38] dans le laboratoire. Le couplage est effectué dans le THF à 55°C en présence de Cs_2CO_3 , de CuI et de DMEDA (**44**). Après avoir atteint le temps maximum que nous nous étions fixés soit 48 h de réaction, celle-ci n'était toujours pas allée à complétion. Nous avons décidé de l'arrêter quand même et avons obtenu un rendement en produit **72** de 5 % (Tableau 3.5 entrée 1). Il est important de rappeler que le produit de diiodation n'étant pas stable, tous les rendements donnés dans ce tableau sont sur deux réactions, la diiodation et le couplage. Nous avons décidé de chauffer à une plus grande température pour accélérer la réaction. Le solvant de réaction devait alors être changé puisque le THF bout à une trop faible température (point d'ébullition : 66°C). C'est le dioxane qui a été choisi étant donné qu'il est un éther cyclique comme le THF. En chauffant à 80°C, le rendement est passé à 12 % (entrée 2) et la réaction ne contenait plus de produits de départ après 48h. Par contre, plusieurs produits secondaires sont formés. Nous avons décidé de chauffer encore plus en effectuant la réaction dans le dioxane à reflux. Notez que ces conditions correspondent aux conditions de cyclisation de Hu (Chapitre II, schéma 2.5) [36]. Le rendement est passé de 12% à 23 % et nous avons pu réduire le temps de

réaction à 24 h (entrée 3). Pour prouver que la cyclisation était bien un couplage au cuivre et non une substitution nucléophile, nous avons refait le même essai sans cuivre (entrée 4). La baisse de rendements démontre que le cuivre joue un rôle important dans la réaction. Nous avons aussi décidé d'essayer un autre solvant de réaction, soit le toluène à 80°C. Celui-ci donne un rendement similaire au dioxane à reflux en étant à une température légèrement inférieure soit 80°C (entrée 5). Nous avons décidé de continuer les essais avec le toluène à 80°C au lieu du dioxane à reflux. Cela demande moins de chauffage et diminue les risques de fuites de solvants.

Tableau 3.5
Rendement en produit **72** à partir de **23** (R''=benzyle) en fonction du solvant, de la température et du temps de réaction¹

Entrée	Solvant	Température	Temps	Présence Cul	Rendement ²
1	THF	55°C	48 h	Oui	5 %
2	Dioxane	80°C	48 h	Oui	12 %
3	Dioxane	101 °C	24 h	Oui	23 %
4	Dioxane	101 °C	24 h	Non	5 %
5	Toluène	80°C	24 h	Oui	21 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 1 équivalent de diiodé **24**, 0,15 équivalent de Cul, 0,20 équivalent de DMEDA (**44**) et 2 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration en **24** de 0,1 mol/L dans le solvant.

² Rendement sur deux réactions, la diiodation et le couplage.

Après avoir effectué plusieurs essais pour la formation de **72**, nous nous sommes rendu compte que le produit n'était pas très stable au contact de l'air. En effet, s'il passe plus de quelques minutes à l'air libre, le produit semble se décomposer (par contre, si le produit reste sur une pompe à vide, il ne se décompose pas). Nous avons donc décidé d'arrêter de faire l'optimisation du couplage avec ce produit étant donné qu'à la fois le produit de diiodation et le produit de couplage ne semblent pas très stables. Il y a donc beaucoup de facteurs hors de notre contrôle qui peuvent influencer le rendement.

Nous avons ainsi voulu continuer l'étude du couplage avec le produit comportant un groupement phényle, l'amide **73**. Après quelques essais, nous avons remarqué qu'il était encore plus instable que **72**. Il est impossible de l'isoler même pour quelques minutes. Dès son contact avec l'air, celui-ci se décompose instantanément. Nous avons alors essayé le couplage avec un groupement $R''=H$, pour former le produit **74**. Il est aussi instable que **73**. Nous devons donc trouver une solution pour étudier la réaction malgré la faible stabilité des produits. Nous avons alors décidé de faire une étude qualitative des conditions de couplages à l'aide des chromatographies sur couche mince (CCM) et des temps de complétion des réactions avec les deux produits de diiodation pouvant être isolé soit **24** lorsque $R''=phényle$ et H. Malgré le fait que les produits sont instables au contact de l'air, il ne semble pas se dégrader sur CCM puisque nous obtenons des tâches bien définies. Après cette courte optimisation, nous essayerons le deuxième couplage sans isoler le produit de cyclisation. Nous obtiendrons ainsi un rendement sur deux réactions.

Deux ligands différents sont utilisés pour l'optimisation de la réaction de cyclisation. Ils correspondent aux deux ligands fonctionnant le mieux dans le laboratoire pour les couplages au cuivre C-N et sont présentés à la figure suivante.

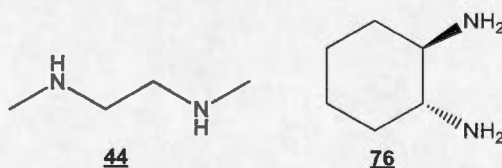


Figure 3.3 Ligand utilisé pour l'optimisation du couplage au cuivre C-N.

Le premier essai est fait avec **24** lorsque $R''=phényle$. Il correspond aux conditions développées pour la formation du produit **72**. Après, 24 h, la réaction pour former **73** est allée à complétion (Tableau 3.6 entrée 1). Par la suite, nous avons voulu, encore une fois, vérifier que la réaction de cyclisation était bien un couplage et non une substitution nucléophile. Nous avons donc effectué l'essai sans source de cuivre

(entrée 2). Sans cuivre, la réaction ne va pas à complétion après 24 h et seule une trace de produit de couplage est observée. Afin de vérifier que le cuivre n'est pas juste un métal aidant à réduire la force de liaison carbone-iode pour ainsi faciliter la substitution nucléophile, nous avons changé le métal pour de l'argent (entrée 3). L'argent est connu pour s'insérer dans les liaisons carbone-iode afin de faciliter le départ de l'iode. Encore une fois, après 24 h, la réaction n'est pas complète et la quantité de produit de couplage **73** formé semble comparable à l'essai sans cuivre. Nous pouvons donc fortement supposé que la réaction est bien un couplage à l'aide du cuivre. Par la suite, le ligand utilisé dans le couplage a été changé. Au lieu du DMEDA (**44**), nous avons essayé le 1,2-diaminocyclohexane (**76**) (entrée 4). Après 24 h, la réaction va à complétion comme avec le DMEDA (**44**). Nous avons ensuite décidé d'essayer le couplage sans ligand (entrée 5). Encore une fois, la réaction est complète après 24 h. Il semblerait que le couplage ne nécessite pas de ligand pour fonctionner. Ce résultat est surprenant, mais non sans précédent [47, 48]. Nous pensons que c'est notre diiodé de départ **24** qui joue à la fois le rôle de ligand et de réactif. Nous voulions nous assurer que celui-ci ne restait pas complexé sur le cuivre causant ainsi une perte de rendement. Nous avons donc effectué la réaction avec un équivalent de cuivre (entrée 6). Si le diiodé **24** a tendance à rester complexé sur le cuivre, peu de produit de couplage serait formé. Le résultat de la CCM est le même avec 1 équivalent ou 0,15 équivalent de cuivre. Il semblerait que le diiodé **24**, s'il se complexe avec le cuivre, ne reste pas «pris» sur celui-ci. Deux essais ont aussi été faits avec $R''=H$ pour former le produit de couplage **74**. Le premier correspond aux conditions développées pour la formation du produit **72** (entrée 7). La réaction est complète après 24 h. Nous avons aussi fait ce même essai sans ligand (entrée 8). Encore une fois, le ligand ne semble pas jouer un rôle dans la réaction puisque le retrait de celui-ci ne semble rien changer.

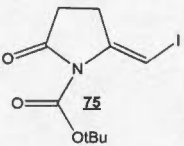
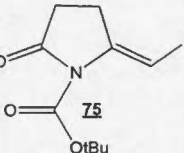
Tableau 3.6
Optimisation qualitative du premier couplage pour la formation de **73** et **74**¹

Entrée	R''	Cuivre	Ligand	Complétion (observé en CCM)
1	Phényle	Oui (0,15 éq)	44	Oui
2	Phényle	Non	44	Non
3	Phényle	Non, 1 éq AgNO ₃	44	Non
4	Phényle	Oui (0,15 éq)	76	Oui
5	Phényle	Oui (0,15 éq)	Aucun	Oui
6	Phényle	Oui (1 éq)	Aucun	Oui
7	H	Oui (0,15 éq)	44	Oui
8	H	Oui (0,15 éq)	Aucun	Oui

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 1 équivalent de diiodé **24**, du CuI, 0,20 équivalent de ligand, s'il y a lieu, et 2 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration en **24** de 0,1 mol/L dans le toluène à 80 °C pendant 24 h.

Après avoir optimisé la réaction de cyclisation par CCM avec **24** où R''=phényle et H, nous avons essayé la réaction avec **24** où R''=Boc. Heureusement, le produit de couplage **75** a pu être isolé et est stable quelques jours au froid. Les résultats sont donc des rendements en produits isolés au lieu de complétion par CCM. Comme il a été mentionné plus haut, le produit de diiodation n'est pas stable. Ainsi, la réaction de couplage a été faite sur le produit diiodé brut et les rendements obtenus sont sur deux réactions. Le premier essai fut effectué à l'aide des conditions développées lors de la formation du produit **72** (Tableau 3.7 entrée 1). Un rendement de 42 % est obtenu. Puis, la même réaction sans ligand a été essayée (entrée 2). Le rendement est supérieur à l'essai avec le DMEDA (**44**). Si c'est bien la molécule diiodé **24** qui devient ligand, elle serait meilleure que **44** pour effectuer la réaction. Ainsi, en ajoutant du DMEDA (**44**), on empêche une partie du cuivre de se complexer avec le diiodé **24**.

Tableau 3.7
 Étude de cyclisation en fonction du ligand pour la formation de 75¹

Entrée	Ligand	Produit voulu	Rendement ²
1	DMEDA <u>44</u>	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C(=O)CC(C1)CI</chem>	42 %
2	Aucun	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C(=O)CC(C1)CI</chem>	62 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 1 équivalent de diiodé 24, 0,15 équivalent de CuI, 0,20 équivalent de ligands, s'il y a lieu et 2 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration en 24 de 0,1 mol/L dans le toluène à 80°C pendant 24 h.

² Rendement sur deux réactions, la diiodation et le couplage.

Ainsi, les conditions optimales pour le premier couplage semblent être 1 équivalent de diiodé 24, 0,15 équivalent de CuI, 2 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration en diiodé 24 de 0,1 mol/L dans le toluène à 80°C pendant 24 h, un couplage sans ligand. Par contre, les produits de couplages sont peu ou pas stables au contact de l'air.

3.4 Essai pour la formation du lien C-O

Nous avons, par la suite, tenté d'effectuer le deuxième couplage pour former le lien carbone-oxygène en espérant que les produits formés de ce deuxième couplage soient plus stables. La réaction est présentée au schéma suivant.

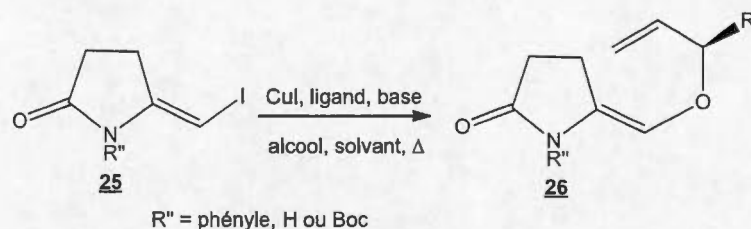


Schéma 3.8 Réaction générale pour le couplage au cuivre C-O.

Pour étudier ce couplage, nous avons commencé avec un alcool achiral, l'hex-2-énol. Cet alcool a la particularité d'être un alcool allylique, donc permettant un réarrangement de Claisen. De plus, il n'est pas trop volatil, donc il y a moins de danger de perte causée par un tube pouvant être mal scellé. Nous avons décidé d'étudier ce deuxième couplage avec le produit de couplage **73** même s'il n'est pas stable au contact de l'air. La raison principale est que c'est celui qui est le mieux détecté à l'UV sur CCM (utilisant des gels de silice fluorescent) et dont les produits de décomposition sont les plus évidents à voir. Pour les autres produits de couplage (**72**, **74** et **75**), il est parfois difficile de voir leur dégradation en CCM. Il aurait donc été plus difficile de savoir si une réaction ne fonctionne pas à cause d'un manque de réactivité ou d'une possible dégradation. De plus, nous aurions pu utiliser **72** ou **75** isolé pour étudier les couplages C-O puisqu'ils sont plus stables. Par contre, après peu de temps, ils finissent par se décomposer quand même. Nous utilisons donc le brut de réaction formant **73**. Même si le produit n'est pas isolé, la réaction de cyclisation est très propre et forme très peu ou pas de produits secondaires. Les traces de réactifs restants dans le brut de réaction (c.-à-d. la base, du cuivre) ne devraient pas nuire puisque ce sont des réactifs qui se retrouvent aussi dans le deuxième couplage. La réaction de couplage C-O est la suivante (Schéma 3.9).

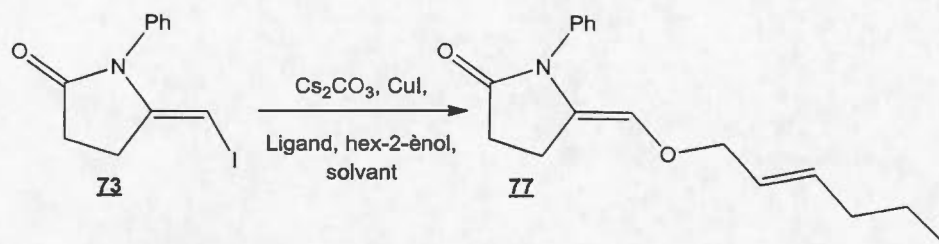


Schéma 3.9 Couplage au cuivre C-O entre **73** et l'hex-2-énol.

Les conditions réactionnelles essayées pour effectuer le couplage C-O sont les deux seules conditions qui ont fonctionné dans le mémoire de Simon Ricard (Tableau 3.8) [37]. Deux ligands différents sont utilisés pour ces essais soit le DMEDA (**44**) et la 3,4,7,8-tetraméthyl-1,10-phénanthroline (**78**), abrégée par 4-Me phen.

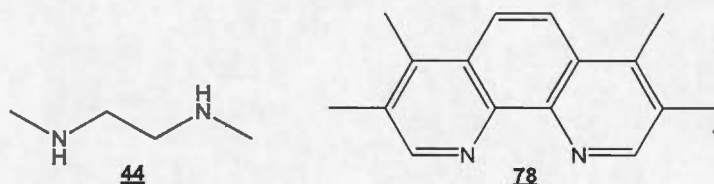


Figure 3.4 Ligand utilisé pour le couplage au cuivre C-O.

Dans les deux cas, le couplage n'a pas donné le produit voulu même après plus d'une semaine de réaction (entrée 1 et 2).

Tableau 3.8
Essais de couplage C-O entre **73** et l'hex-2-énol¹

Entrée	Cs ₂ CO ₃	CuI	Ligand	Hex-2-énol	Solvant	Rendement
1	2 éq.	0,15 éq.	78 0,20 éq.	2 éq.	Toluène 1,6 M	0 %
2	4 éq.	0,5 éq.	44 2,5 éq.	1,1 éq.	Dioxane 0,3 M	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous azote en présence de Cs₂CO₃, de CuI, d'un ligand, d'hex-2-énol dans un solvant à 80°C.

Étant donné que le couplage au cuivre ne semblait pas fonctionner, nous avons décidé d'essayer d'autres moyens de substituer notre iode par un groupement oxygéné. Notre premier essai provient d'un article de Lilburn [49]. Il utilise des alcoolates de cuivre pour faire des substitutions sur des halogénures qui habituellement ne sont pas assez bon groupe partant. Nous avons premièrement utilisé ces conditions réactionnelles pour former le butanolate de cuivre (**79**), l'alcoolate le plus commun de son article (en faisant réagir le n-butanol avec l'iodure de cuivre en présence de n-butyllithium). Puis, nous avons essayé de coupler ce butanolate de cuivre (**79**) avec notre produit cyclisé **73** (Schéma 3.10). Malheureusement, cela n'a donné le produit voulu **80**.

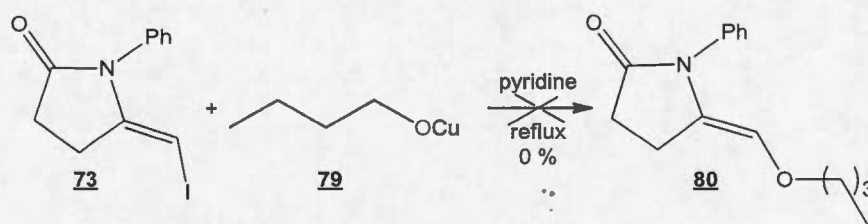


Schéma 3.10 Essai de couplage entre le butanolate de cuivre (**79**) et le produit de cyclisation **73** selon la méthode de Lilburn.

Un dernier essai a été effectué avec du palladium. Le groupe de Guan s'est rendu compte qu'en mettant un iodoalcène en présence de l'acide borique **81**, c'est un groupement O-phényle qui est ajouté (plutôt que seulement le groupement phényle comme prévu par les auteurs au départ) [50]. Nous avons donc essayé leur condition pour coupler le groupement O-phényle sur notre molécule **73** (Schéma 3.11). Encore une fois, aucun produit voulu n'a été formé.

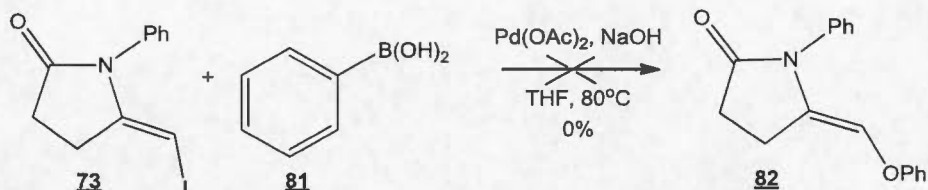


Schéma 3.11 Essai de couplage entre l'acide borique (**81**) et le produit de cyclisation **73** selon la méthode de Guan.

Nous avons imaginé deux hypothèses pour expliquer le fait que nous n'arrivons pas à substituer notre iode par un groupement oxygéné. La première est que le couplage à l'oxygène est peut-être une réaction trop difficile à effectuer. Il est connu, dans notre laboratoire, que le couplage à l'oxygène est plus capricieux puisque les conditions réactionnelles pour effectuer cette réaction sont parfois très limitées [37]. Par contre, cela ne semble pas le seul problème puisque nous n'arrivons pas à faire cette réaction par d'autres moyens (Schémas 3.10 et 3.11). La deuxième hypothèse pour expliquer notre difficulté à effectuer cette réaction est la trop faible réactivité de notre substrat de départ. Nous avons donc essayé un autre couplage permettant, dans ce cas-ci la formation d'une liaison carbone-carbone, une réaction de Heck. Les conditions réactionnelles utilisées proviennent d'un article de Thomson [51]. C'est l'acrylate de tertbutyle (**83**) qui est couplé avec la molécule **73** pour former un diénamide **84** (Schéma 3.12). Le couplage donne un rendement de 24 % après 7 jours. Heureusement, le produit obtenu **84** est stable. Par contre, nous observons beaucoup de décomposition du substrat **73**.

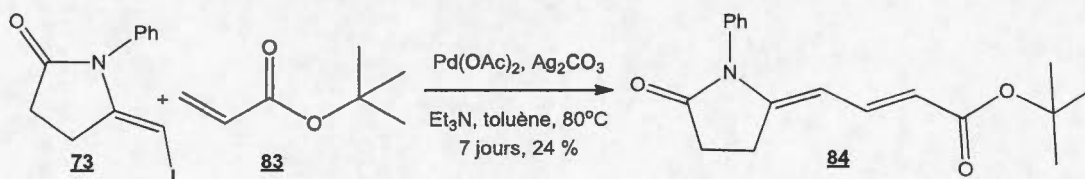


Schéma 3.12 Couplage entre le produit cyclisé **73** et l'acrylate de tertbutyle (**83**) selon les conditions de Thomson.

La réussite de la réaction montre qu'il est possible d'effectuer un couplage sur le carbone porteur de l'iode sur le produit **73**, mais que celui-ci est peu réactif en plus de finir par se décomposer. Dans ces conditions, Thomson obtient de très bons rendements de couplage en moins de 24 h. Il est possible d'expliquer cette baisse de réactivité par rapport à un iodure vinylique. Étant donné que les molécules sur lesquelles nous travaillons sont des iodoénamides, l'iode sur la liaison double est plus riche que sur un iodure vinylique. Ainsi, il est plus difficile de briser la liaison carbone-iode pour effectuer une réaction. Nous pouvons donc avancer que deux facteurs font que le couplage à l'oxygène ne semble pas du tout fonctionner. La molécule est peu réactive (en plus de se décomposer) et le couplage à l'oxygène est en plus, une réaction difficile à effectuer. Ce dernier couplage formant un diénamide a donné l'idée du projet présenté dans la partie 2. La réussite de ce couplage a aussi permis de supposer que la cyclisation fonctionne même si le produit résultant n'a jamais été caractérisé.

3.5 Conclusion

En conclusion, il n'a pas été possible de synthétiser des prolines quaternaires (**2**) à partir de la méthodologie proposée (Chapitre I). Plusieurs problèmes de stabilité des produits formés ont été rencontrés lors de la diiodation et du premier couplage. Certains des produits formés se décomposaient au contact de l'air. En plus de ces problèmes, il semble que le couplage à l'oxygène soit très difficile à effectuer en plus de se faire sur des substrats très peu propices à cette réaction de couplage en plus d'être instable.

Plusieurs résultats intéressants ont par contre été obtenus durant ce début de synthèse. Il a été possible de faire une étude de la diiodation et du produit secondaire obtenu lors de celle-ci, une lactone (**71**). Des rendements jusqu'à 75 % ont été obtenus pour la formation de produits diiodés **24** en plus d'une nette diminution du produit secondaire formé. De plus, nous avons découvert que certains couplages au cuivre sur des iodures vinyliques pouvaient se faire sans ligand.

Un rendement de 62 % sur deux réactions, soit la diodation et le couplage sans ligand, a été obtenu à partir du diiodé **24** où $R'' = \text{Boc}$. Peu d'exemples de la littérature relatent des couplages au cuivre sans ligand.

CHAPITRE IV

LES DIÉNAMIDES

4.1 Généralités sur les diénamides

Les diénamides sont une fonction importante en chimie organique. Ils sont composés de deux liaisons doubles conjuguées, un diène, reliées à une fonction amide. Ils peuvent être classés en deux grandes catégories soit ceux où le diène est relié au carbonyle de l'amide **85** ou ceux où le diène est relié à l'azote de l'amide **86** (Figure 4.1).

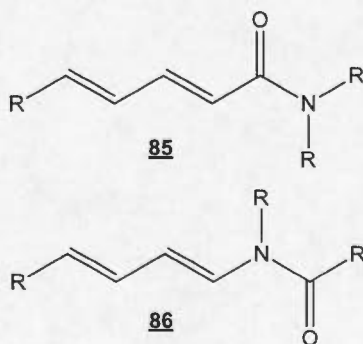


Figure 4.1 Deux catégories de diénamides.

En général, dans la littérature, aucune distinction entre les deux catégories n'est faite malgré le fait que leurs voies de synthèse soient très différentes. Dans ce mémoire, une seule des deux catégories sera étudiée soit celle où le diène est relié

par l'azote de l'amide (**86**). À moins d'indication contraire et afin d'alléger le reste du texte, le terme diénamide sera employé pour définir cette dernière catégorie.

4.2 Intérêt des diénamides

Les diénamides sont régulièrement présents dans des molécules biologiquement actives [52]. Par exemple, la palmérolide A (**87**) est une molécule cytotoxique importante pour la recherche sur les mélanomes [53]. Les lituarines A, B et C (**88**), elles, sont extraites de la *Lituaria australasiae*, une plante aquatique, et possèdent des propriétés cytotoxiques contre les cellules κB, une lignée cellulaire cancéreuse [54]. Les diénamides rétinoidales **89**, eux, permettent la différenciation induite de cellules leucémiques [55]. Ces trois molécules possèdent une fonction diénamide avec une géométrie définie (Figure 4.2).

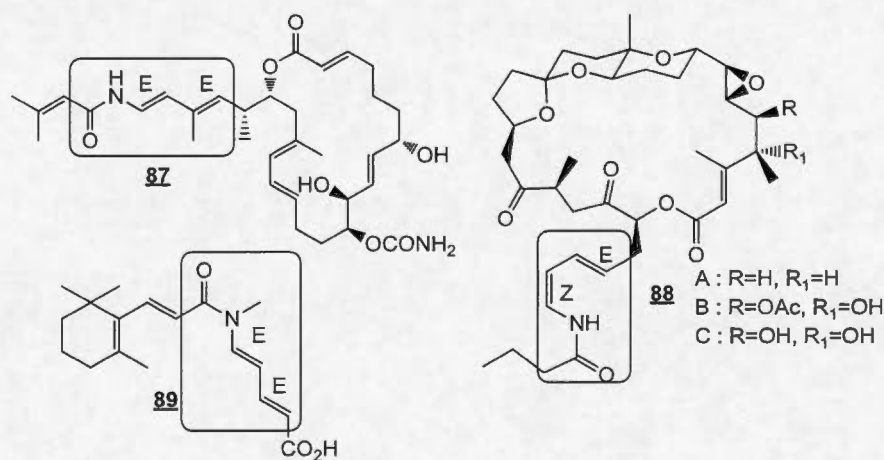


Figure 4.2 Structure de la Palmérolide A (**87**), des Lituarines A, B, C (**88**) et d'un diénamide rétinoidale **89**.

En plus d'être présents dans de nombreuses molécules actives, les diénamides sont aussi des intermédiaires importants pour les réactions de *Diels-Alder*. Oppolzer et Overman ont démontré que la réaction entre un diénamide, un diène riche, et un diénophile pauvre est complètement régiosélective [56-58]. De plus, une grande

sélection pour le produit *endo* est observée. Plusieurs études ont par la suite étudié cette réaction de *Diels-Alder* avec un diénophile chiral afin d'obtenir un produit énantioenrichi [59, 60].

4.3 Synthèse de diénamides

Quelques méthodes sont décrites dans la littérature pour la formation de diénamides. Les différentes méthodes proviennent autant des années 1970 que 2010, ce qui prouve que la recherche sur cette fonction est encore d'actualité. Il n'y a pas de méthode universelle pour former ces diénamides. La majorité des synthèses peuvent être classées dans trois grandes catégories, soit les méthodes par réarrangement (section 4.3.1), celles par condensation (section 4.3.2) et par chimie organométallique (section 4.3.3). Il y a aussi une méthode développée par Marquez qui ne se classe pas dans ces trois catégories (section 4.3.4). Étant donné qu'il n'y a pas un grand nombre de méthodes de synthèse connues pour les diénamides, cette revue littéraire se veut relativement complète.

4.3.1 Méthode par réarrangement

Vers le milieu des années 70, Overman développa une méthode de synthèse de diénamides à l'aide d'un réarrangement par thermolyse de trichloroacétimidates de propargyle (**91**) [61]. Pour ce faire, il prépare d'abord ces derniers à l'aide d'alcools propargyliques **90** et du trichloroacétonitrile. Puis, le réarrangement est effectué soit dans le toluène, le xylène ou le o-dichlorobenzène pour former le produit **94**. Les rendements pour cette réaction se situent entre 14 et 85 % (Schéma 4.1).

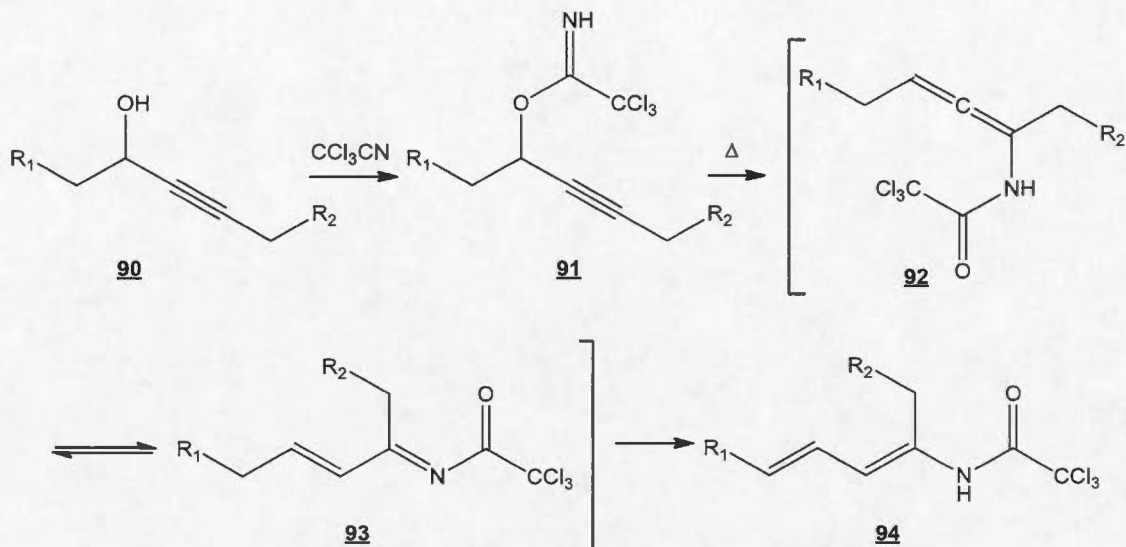


Schéma 4.1 Synthèse de trichlorodiénamides **10** proposé par Overman.

Notons toutefois que l'orientation des liaisons doubles n'a pas été analysée en détail. L'auteur ne mentionne d'ailleurs qu'un seul réarrangement stéréosélectif. Pour le reste, il dit qu'un mélange d'isomères est obtenu. Le ratio des isomères n'est pas donné. Certaines réactions de Diels-Alder ont été tentées avec les diénamides obtenus. Ces derniers n'étaient pas très réactifs dû à la nature électroattracteur du groupement trichloroacétyle.

Trois années plus tard, Overman a développé une autre méthode pour synthétiser des diénamides plus réactifs [56]. Il utilise un réarrangement de Curtius sur des acides diénoïques **95** (Schéma 4.2). Il commence par former l'azoture d'acyle **97** qui est par la suite chauffé à 110°C dans le toluène en présence d'un inhibiteur radicalaire, le 4-tert-butylcatéchol. Le produit résultant est soit directement mis en contact avec un nucléophile (X) ou le produit est refroidi à température pièce avant d'ajouter le nucléophile.

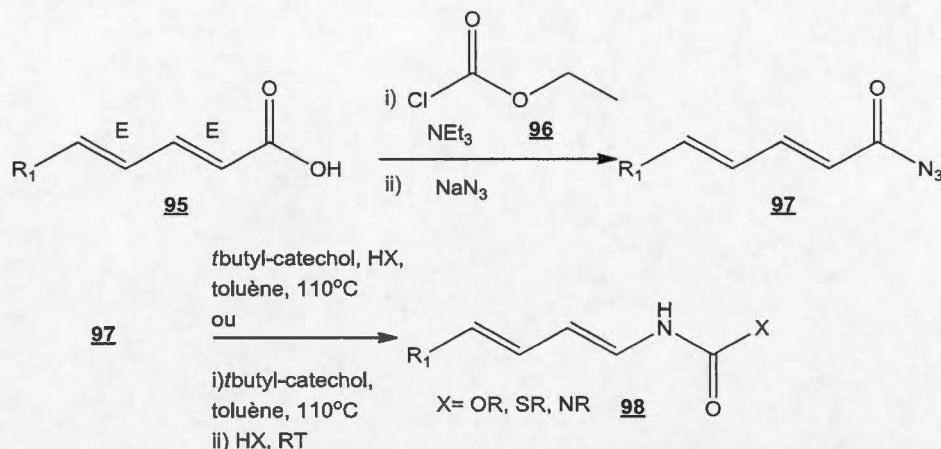


Schéma 4.2 Synthèse de diénamides **98** par le réarrangement de Curtius proposé par Overman.

Cette procédure donne des rendements entre 10 et 80 %. Par contre, elle n'est pas tout à fait générale et certains produits se décomposent lorsqu'ils sont formés à trop haute température. Puisque la stéréochimie des liaisons doubles est déjà présente dans l'acide de départ **95** et qu'elles ne sont pas impliquées dans la réaction, un seul des isomères est formé, dans ce cas-ci l'isomère *E,E*.

En 2001, l'équipe de Huet utilise un tout autre type de réarrangement pour former des diénamides [62]. Il utilise l'ouverture du cyclobutène. La 2-hydroxypyridine (**99**) est utilisée comme substrat et est transformée en bicyclic **100** par la méthode de Dilling [63]. Puis, l'amide secondaire est transformé en imide en ajoutant un Boc formant ainsi la molécule **101**. Grâce à l'ouverture électrocyclique en milieu basique (LiOH) de l'imide **101**, il est possible d'obtenir soit le diénamide *E,Z* **103** ou le diénamide *E,E* **104** en changeant seulement le solvant de réaction (H_2O , THF ou MeOH). Les auteurs ont aussi démontré que le diénamide le plus stable est le *E,E* **104**, car en chauffant le *E,Z* **103**, on isomérisé la deuxième liaison double et obtient le produit *E,E* **104** (Schéma 4.3).

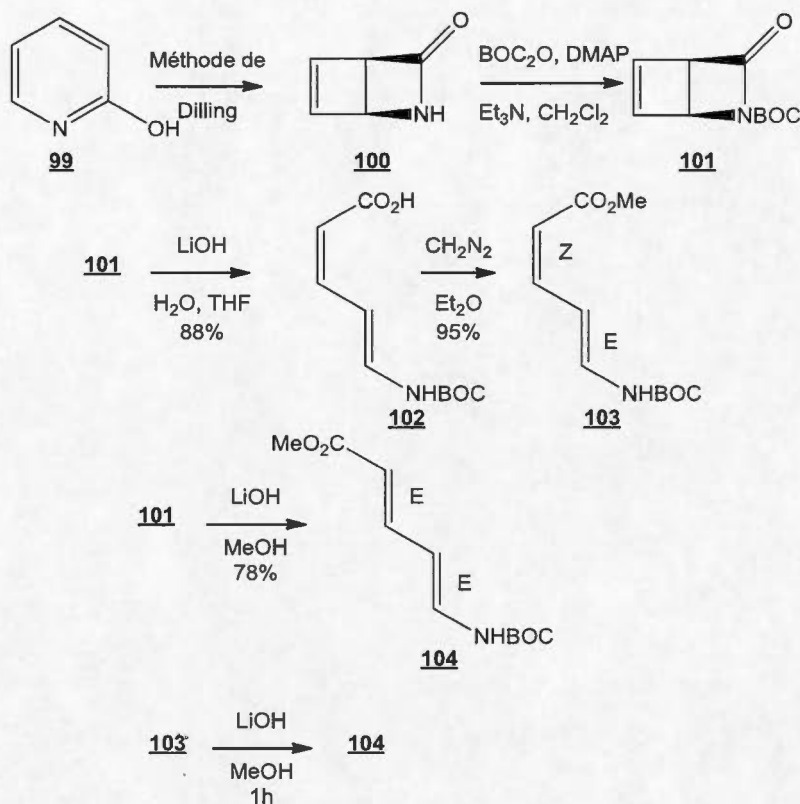


Schéma 4.3 Synthèse de diénamides **103** et **104** par ouverture de cycle de Huet.

La méthode fonctionne très bien et permet de former les diénamides *E,Z* et *E,E*. Par contre, la méthode est limitée, car il faut être capable de synthétiser le bicyclic voulu et celui-ci n'est pas toujours facile à former. De plus, le diénamide doit être stable aux températures parfois élevées utilisées pour l'ouverture de cycle.

4.3.2 Méthode par condensation

Dans un article publié en 2002, le groupe de Stevenson effectue la synthèse de diénamides chiraux afin d'étudier la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder avec différents diènes [64]. Pour leur premier essai, un diénamide relativement simple est synthétisé. Sa synthèse commence par la condensation de l'amine chirale **105** avec l'aldéhyde α,β -insaturé **106** pour former

l'imine **107**. Cette imine chirale **107** est, par la suite, mise en réaction avec du chlorure de 2,2-diméthylpropanoyle pour former le diénamide voulu **108**. Le rendement obtenu par Stevenson pour ces deux étapes est de 82 %. (Schéma 4.4).

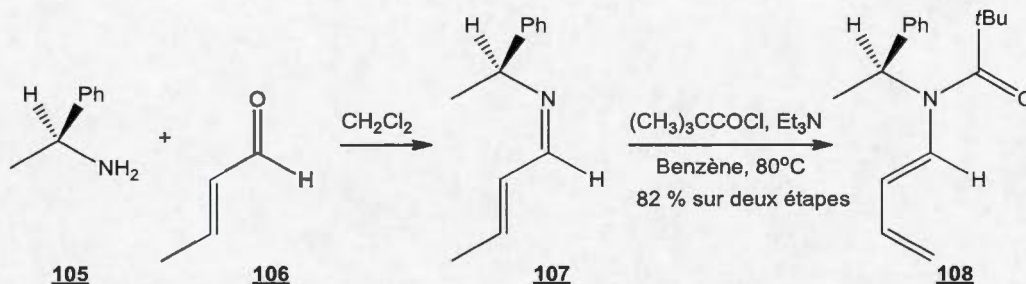


Schéma 4.4 Synthèse du diénamide **108** par la méthode de condensation de Stevenson.

Afin d'augmenter leur sélectivité de la réaction de Diels-Alder, le groupe de Stevenson a voulu synthétiser un diénamide possédant une structure figée, soit un cycle. Le cycle retenu est l'oxazolidin-2-one avec un carbone chiral en position 4. Un premier essai est fait avec la 4-isopropyloxazolidin-2-one (**109**), sous sa forme racémique, pour simplement mettre au point la formation du diénamide. Les conditions réactionnelles retenues sont d'ajouter le crotonaldéhyde (**106**) avec le p-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) dans le toluène à reflux. Le rendement obtenu par ce groupe est de 52 %. Stevenson a utilisés ces mêmes conditions mais avec la (4R)-4-phényloxazolidin-2-one (**111**). Pour une raison inconnue par les auteurs, la condensation n'était pas du tout reproductible et ne donnait que très rarement le diénamide voulu (Schéma 4.5).

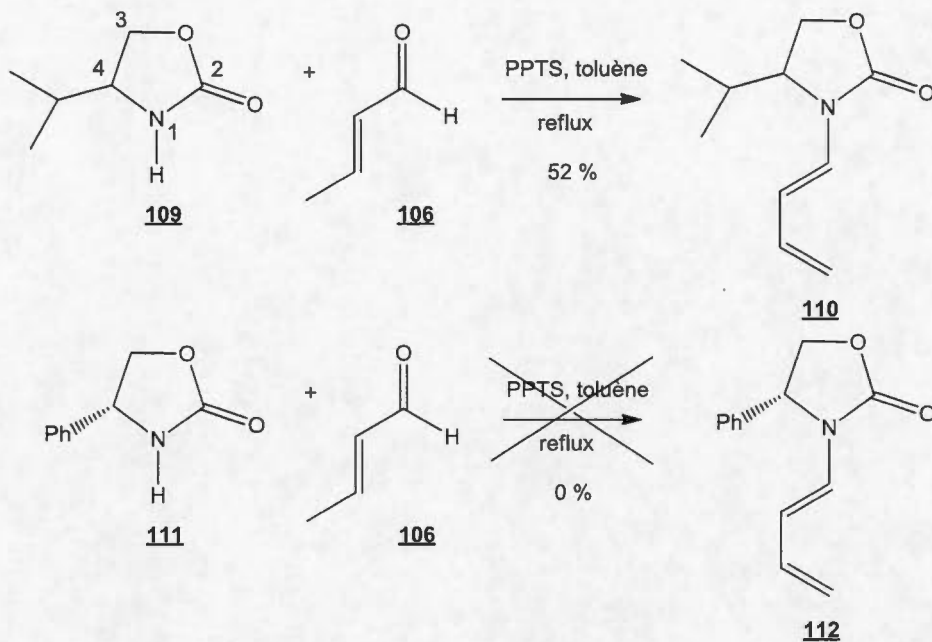


Schéma 4.5 Synthèse proposé par Stevenson des diénamides dérivés de l'oxazolidinone.

Une autre méthode devait être trouvée pour synthétiser le diénamide **112**. La plupart des méthodes essayées ne furent pas concluantes. Après de nombreux essais, une voie a pu être mise au point. Stevenson a montré que c'est la stéréochimie de la première liaison double qui cause problème, donc il a décidé de la fixer en premier (Schéma 4.6). Pour ce faire, le R-phénylglycinol (**113**) est en premier lieu mélangé avec la 4-méthoxybut-3-èn-2-one (**114**) dans le dichlorométhane pendant 3h à la température de la pièce. Cette réaction d'addition 1,4 suivie du départ du groupement méthoxy permet de former la Z-énaminone **115** exclusivement avec un rendement de 85 %. L'hydrogène sur l'amine fait un pont hydrogène avec la cétone de l'énaminone **115**, ce qui fige sa configuration sous forme Z. Par la suite, l'énaminone **115** est agitée à 140°C avec du carbonate de diéthyle (**116**) et du carbonate de potassium afin d'obtenir un carbamate et ainsi former le cycle de l'oxazolidin-2-one. Dans le processus, une isomérisation de la liaison double se produit et forme ainsi l'oxazolidinone **117** plus stable (de stéréochimie *E*). Puis, la cétone présente sur le produit **117** est réduite avec du borohydrure de sodium dans

l'éthanol pour former **118**. Il n'y a aucune sélection pour l'orientation de l'alcool, mais les auteurs ne s'en soucient pas puisque celui-ci sera éliminé par la suite. L'alcool est transformé en bon groupe partant en présence d'anhydride trifluoroacétique et de pyridine dans l'acétonitrile. Une élimination bimoléculaire (E_2) est ensuite effectuée pour former la liaison double terminale et ainsi obtenir le diénamide **112** voulu.

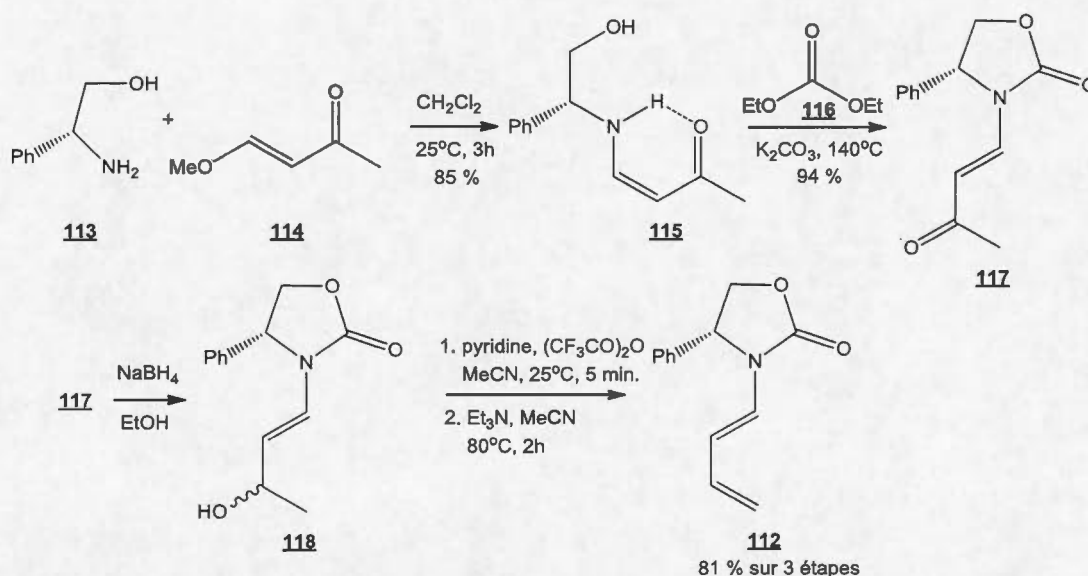


Schéma 4.6 Synthèse de Stevenson pour le diénamide **112**.

En conclusion, Stevenson a bien réussi à synthétiser certains diénamides pour son étude de la réaction de Diels-Alder. Par contre, il a rencontré de nombreuses difficultés et a dû changer de méthodes presque qu'à chaque fois qu'il changeait de substrat de départ. Les méthodes ne semblent pas être générales. De plus, seulement des diènes terminaux ont été étudiés.

Dans la même année, le groupe de Beller a développé la synthèse de 1-amidocyclohex-2-ènes [65]. Pour y arriver, la première étape de leur synthèse est de former un diénamide. Pour ce faire, une séquence d'addition et de condensation entre deux aldéhydes **119** avec un amide **120** est utilisée (Schéma 4.7).

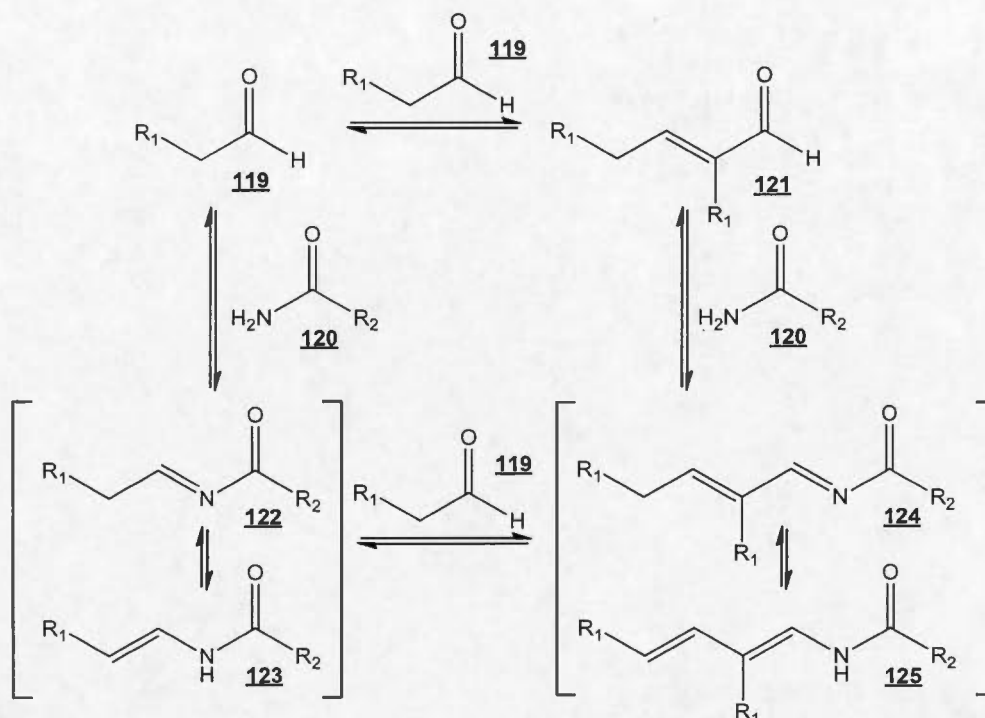


Schéma 4.7 Équilibre impliqué pour la formation du diénamide **125**.

Dans cette voie de synthèse, toutes les réactions sont à l'équilibre. Ainsi, pour avoir un bon rendement, il faut déplacer l'équilibre vers la formation du produit voulu, dans ce cas-ci le diénamide **125**. La réaction de formation de diénamides donne seulement 30 % de rendement en produit **125** (où R_1 et $R_2 = \text{Me}$). Pour augmenter leur rendement, les auteurs ont décidé d'essayer leur synthèse en trois étapes sans isoler les intermédiaires. (Schéma 4.8). La première est la formation du diénamide, réaction à l'équilibre pour former **125**. La deuxième est un Diels-Alder avec l'anhydride maléique (**126**) pour former le produit **127**. Finalement, une imidation intramoléculaire permet la formation du bicyclic ponté **128**. L'azote de l'amide vient attaquer un des deux carbonyles de l'anhydride pour former un nouveau cycle à 6 membres ainsi qu'un acide carboxylique. L'attaque sur un des carbonyles est favorisée, car elle permet la formation d'un cycle à 6 membres au lieu d'un cycle à 4 membres. Les auteurs ont tentés, en premier lieu, de faire ces trois étapes séparément (donc sans déplacer les équilibres de réaction). Les rendements des

trois réactions sont de respectivement 30 %, 96 % et 89 %, ce qui fait un rendement combiné de 24 %. Par contre, quand les réactifs des trois réactions sont ajoutés tous en même temps le rendement augmente à 69 %. Il semblerait donc que les réactions subséquentes permettent effectivement de déplacer l'équilibre de la formation du diénamide **125** et d'augmenter le rendement.

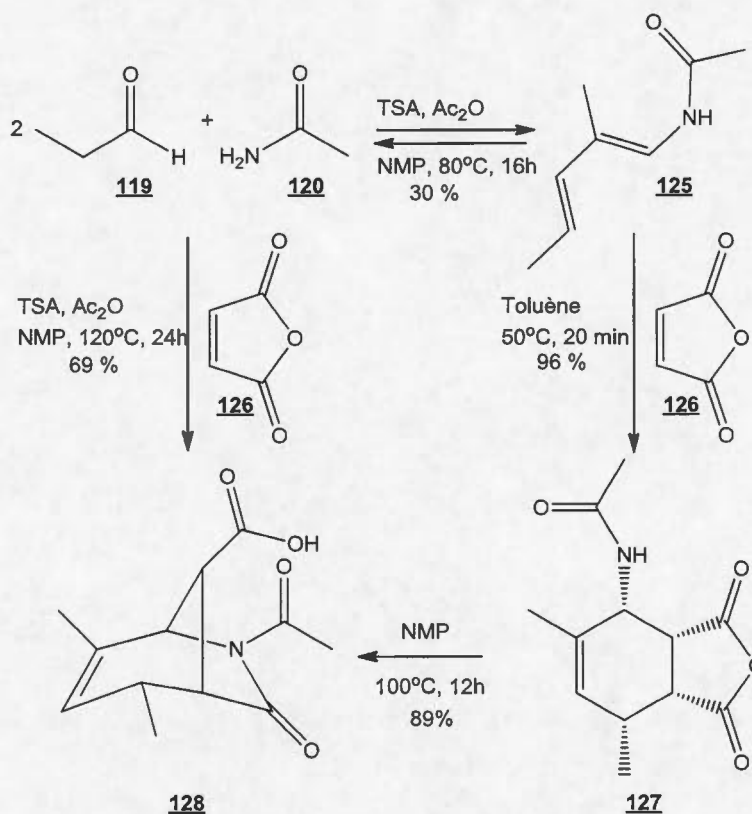


Schéma 4.8 Les deux voies de synthèses des 1-amidocyclohex-2-ènes **128** du groupe de Beller.

La méthode de condensation successive de Beller permet effectivement de former des diénamides, mais la réaction doit être faite conjointement avec une autre pour pouvoir avoir de bons rendements. Ce n'est pas une voie viable lorsqu'il est question de l'isolation de diénamides.

4.3.3 Méthode par chimie organométallique

La première utilisation d'un métal pour la formation d'un diénamide provient du groupe de Heck en 1978 [66]. Dans cet article, plusieurs énamides sont synthétisés et un exemple de diénamide est présenté. Sa formation nécessite l'utilisation du palladium et est le premier exemple de formation de diénamide par la maintenant célèbre réaction de Heck. La réaction du *N*-vinylpyrrolidinone (**129**) avec le (*E*)-2-bromostyrène (**130**) en présence de triéthylamine, d'acétate de palladium et de tri-*o*-tolylphosphine permet la formation du (*E,E*)-diénamide **131** avec un rendement de 25 % (Schéma 4.9). Par contre, il est mentionné dans l'article qu'ils ne savent pas si d'autres isomères sont formés lors de la réaction. Le rendement n'est pas élevé, mais c'est une première preuve de la faisabilité de diénamides par la réaction de Heck.

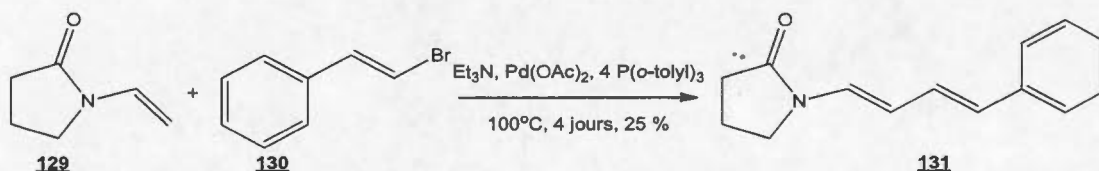


Schéma 4.9 Synthèse du diénamide **47** par le groupe de Heck.

Vingt-cinq ans plus tard, en 2003, le groupe de Hallberg étudie la même réaction pour former des diénamides [67]. Il optimise la réaction de Heck entre différents vinyltriflates **132** et des énamides **133** (Schéma 4.10). Il étudie l'impact de la variation du ligand et de la méthode de chauffage sur la régiosélectivité et le rendement de la réaction. Puisque la liaison double utilisée possède un groupement donneur dans la réaction de Heck, c'est le carbone en alpha de l'azote qui réagit majoritairement, étant le plus électrophile. Par contre, une petite partie peut aussi réagir avec le carbone bêta. Cela donne lieu à un ratio de régiosélectivité de l'attaque.

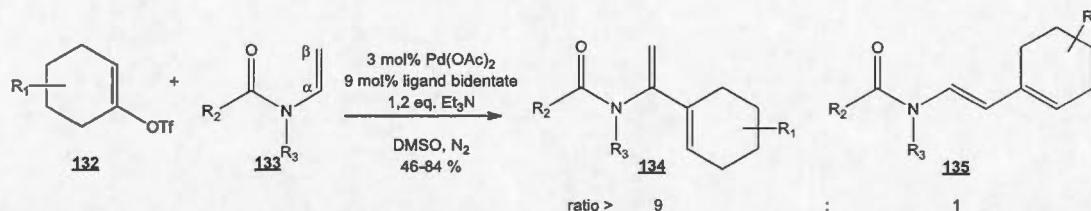


Schéma 4.10 Réaction de Heck entre des vinyl triflates **132** et des énamides **133** proposés par Hallberg.

Les deux ligands retenus dans l'article sont le diphénylphosphinopropane (dppp) (**136**) et un dérivé fluoré du diphénylphosphinopropane, le 1,3-Bis(bis-[4-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexyl)phényl]-phosphino)propane (F-dppp) (**137**) (Figure 4.3). Le rendement et le ratio de régiosélectivité est semblable avec les deux ligands. Par contre, l'intérêt d'ajouter du fluor est de pouvoir effectuer une première purification par extraction en phase solide du fluor, ce qui facilite la purification du produit obtenu.

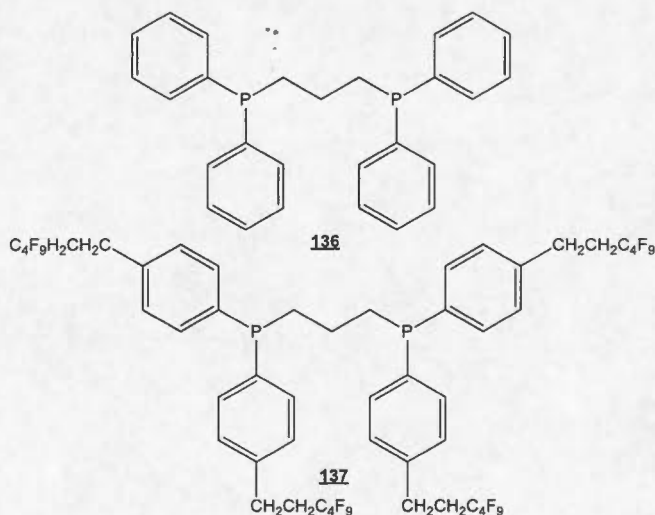


Figure 4.3 Les ligands DPPP **136** et F-DPPP **137**.

Deux méthodes de chauffage sont utilisées soit le chauffage conventionnel (Δ) (60°C) et le chauffage par micro-onde (MO) (90°C). Le chauffage par micro-onde favorise une réaction un peu moins régiosélective que le chauffage conventionnel. Par exemple, lorsque $\text{R}_1 = \text{tertbutyle}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Me}$, le ratio de **134** : **135** passe de 96 : 4

avec le chauffage conventionnel à 91 :9 avec les micro-ondes. Par contre, cette deuxième méthode de chauffage a l'avantage d'être beaucoup plus rapide soit de 15 à 30 minutes au lieu de 18 à 24 heures pour le chauffage conventionnel.

Dans tous les cas, le rendement de la réaction est de moyen à bon, soit de 46 à 84 %. De plus, le ratio de réaction sur le carbone en alpha de l'amide versus le carbone en bêta de l'amide est toujours au-dessus de 9 :1. C'est donc une bonne méthode pour synthétiser des diénamides. Par contre, seuls des cyclohexène triflates ont été étudiés. Il serait intéressant d'étendre cette étude à d'autres vinyltriflates. De plus, l'alcène utilisé étant intégré à une fonction énamide, il y aura toujours un groupement donneur sur la liaison double donc la réaction se fera majoritairement sur le carbone en alpha de l'amide, la position la plus pauvre en électrons. Il est très difficile avec cette méthode de faire des diénamides linéaires de façon efficace.

En 2007, le groupe de Kondo a utilisé aussi des énamides **133** comme produits de départ, mais il s'est plutôt servi de couplages au ruthénium avec des alcynes (**138**) pour former des diénamides (**139**) [68]. La réaction se produit en présence d'un catalyseur de ruthénium déjà complexé, le $\text{Ru}(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$ (cot=1,3,5-cyclooctatriène et dmfm=fumarate de diméthyle) dans le N,N-diméthylacétamide (DMA) (Schéma 4.11).

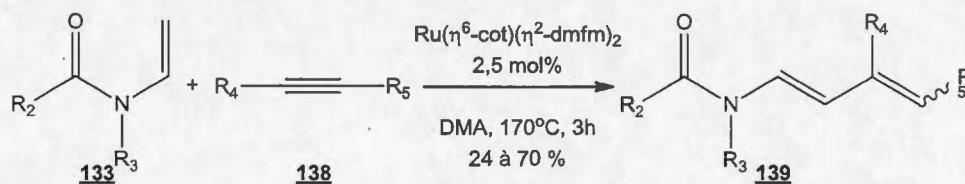


Schéma 4.11 Synthèse du diénamide **139** par le couplage au ruthénium.

Dans trois des quatre essais, R_4 et R_5 sont identiques. Les rendements se situent entre 42 et 70 %. Par contre, lorsque R_4 et R_5 ne sont pas identiques, le rendement chute à 24 %. Les auteurs ne donnent pas d'explication au rendement plus faible,

mais une des hypothèses plausibles est que cela pourrait être dû à la mauvaise régiosélection du couplage. Les rendements donnés incluent les deux isomères possibles du diénamide soit E,E et E,Z. Étant le plus stable, le E,E est majoritaire. Les ratios se situent autour de 3,5 à 4,8 : 1 en faveur du E,E. C'est donc une méthode envisageable pour former des diénamides, mais il est préférable que les deux groupements sur l'alcyne soient identiques.

Dans l'année qui suit, en 2008, le groupe de Vollhardt a imaginé la synthèse de diénamides à l'aide d'un couplage au cobalt [69]. Les produits de départ utilisés sont une molécule comportant deux liaisons triples reliées par 4 carbones (**140**) ($n=2$) et un amide secondaire **42**. Les premiers essais effectués utilisent des dialcynes terminaux reliés par 4 carbones **140** ($n=1$, $R_1=R_2=H$) (Schéma 4.12).

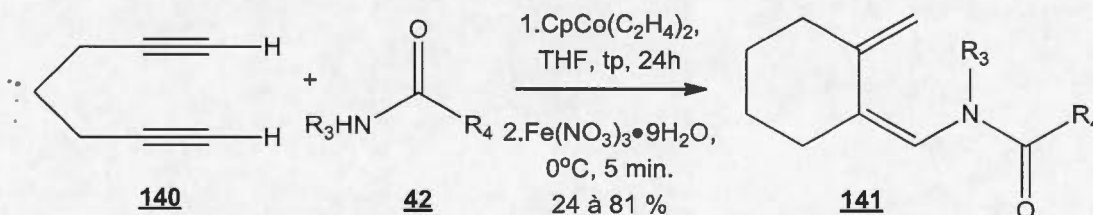


Schéma 4.12 Réaction de couplage au cobalt entre un dialcyne terminal **140** et des amides **42**.

Les résultats semblent indiquer que plus l'azote est pauvre en électrons, plus les rendements sont élevés.

Afin de diversifier la méthode, des alcynes non terminaux furent testés. De plus, la longueur de la chaîne alcane entre les deux alcynes est elle aussi modifiée. Le phtalimide (**142**) ayant donné les meilleurs rendements avec le diyne terminal **140** ($n=1$, R_1 et $R_2=H$), c'est ce dernier qui fut utilisé pour tester ces modifications (Schéma 4.13).

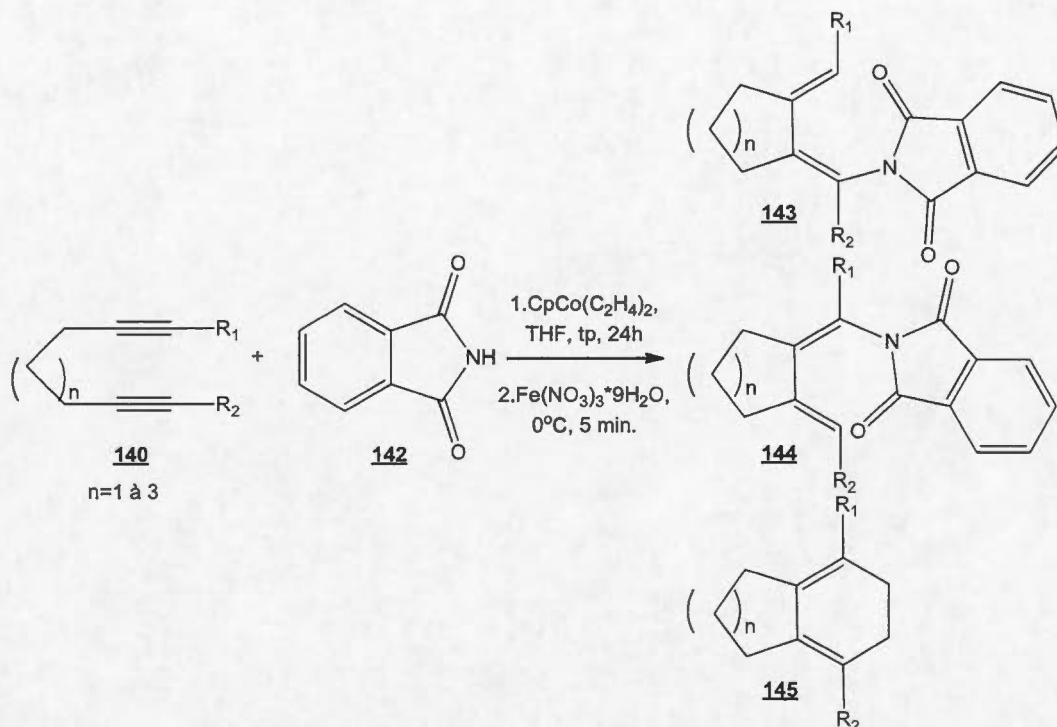


Schéma 4.13 Réaction de couplage au cobalt entre dialcynes non terminaux **140** et le phtalimide (**142**).

Des essais ont été faits avec une longueur de chaîne alcane variable ($n=1$, 2 ou 3) conduisant respectivement à des cycles à 5, 6 et 7 carbones. Seuls les essais formant un cycle à 5 ou 6 membres fonctionnent. La réaction formant un cycle à 7 ne fonctionne pas. Ce résultat n'est pas surprenant, car les cycles à 5 ou à 6 membres sont beaucoup plus stables et faciles à former que les cycles à 7 membres.

Trois produits différents sont formés selon les groupements en R_1 et R_2 . Dans le cas où R_1 est un hydrogène et R_2 un groupement donneur ou neutre, seul le produit **143** est formé soit la réaction avec l'alcyne porteur du groupement le plus gros soit R_2 . Si les groupements sont de grosseurs semblables et donneurs ou neutres, un mélange de **143** et **144** est obtenu. Par contre, dans le cas où les groupements R_1 et R_2 sont tous deux attracteurs, la réaction ne mène pas à la formation de diénamides, mais plutôt au produit **145**, issu d'une réaction intramoléculaire de **140**. Les rendements en diénamide **143** se situent entre 48 et 72 %.

La méthode fonctionne bien pour former des diénamides possédant un cycle à 5 ou 6 avec les deux liaisons doubles de la fonction diène du diénamide en position exo. Par contre, elle est limitée à cette structure.

Dans la même année, le groupe de Frohn a effectué la synthèse totale des Lituarines B et C présenté à la figure 4.2 [54]. La Lituarine possède une fonction diénamide Z,E. Cette fonctionnalité est représentée par la molécule **149**. Les auteurs ont décidé d'utiliser un couplage de Stille pour former cette fonction. Ils commencent avec un iodure vinylique E **146**, qu'ils transforment en composé organostanneux **147**. Ce composé **147** est ensuite couplé avec un iodoénamide Z **148** pour former le diénamide Z,E voulu **149** (Schéma 4.14).

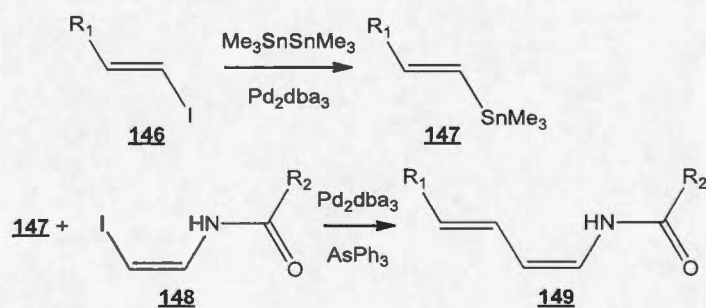


Schéma 4.14 Synthèse d'un diénamide Z,E **149** par couplage de Stille.

Malheureusement, le rendement pour ces deux seules étapes n'est pas disponible. Les auteurs donnent le rendement sur quatre étapes comprenant ces deux ci-haut et la déprotection d'un TBS, d'un TMS d'un dithioacétal en cétone. Le rendement est de 38 % sur 4 étapes.

Frohn a aussi tenté d'invertir la source de l'organostanneux ; il s'agissait donc de faire réagir le dérivé stanneux de **148** avec l'iodure **146**. Cette alternative n'a pas été retenue, car lors des tentatives de stannation de l'iodure **148**, une isomérisation de la liaison double fut observée.

Ainsi, le couplage de Stille semble une méthode intéressante pour former des diénamides. La limitation de cette méthode est qu'il est impossible de former des diénamides *Z,Z* puisque la réaction pour former le composé stanneux isomérise la liaison double pour former le produit *E*.

4.3.4 Autre méthode

En 2009, Marquez publie une méthode pour synthétiser des diénamides *Z,E* en utilisant la réaction de Wittig [52]. Il commence sa synthèse avec le 4-bromobut-2-énoate de méthyle (**150**) auquel il ajoute de la triphénylphosphine. Le sel de phosphonium résultant est ensuite déprotonné avec de l'hydroxyde de sodium pour former l'ylure de phosphonium **151**. Cet ylure **151** est mis en réaction avec différents *N*-formylimides **152** dans le dichlorométhane pour former des diénamides **153** (Schéma 4.15).

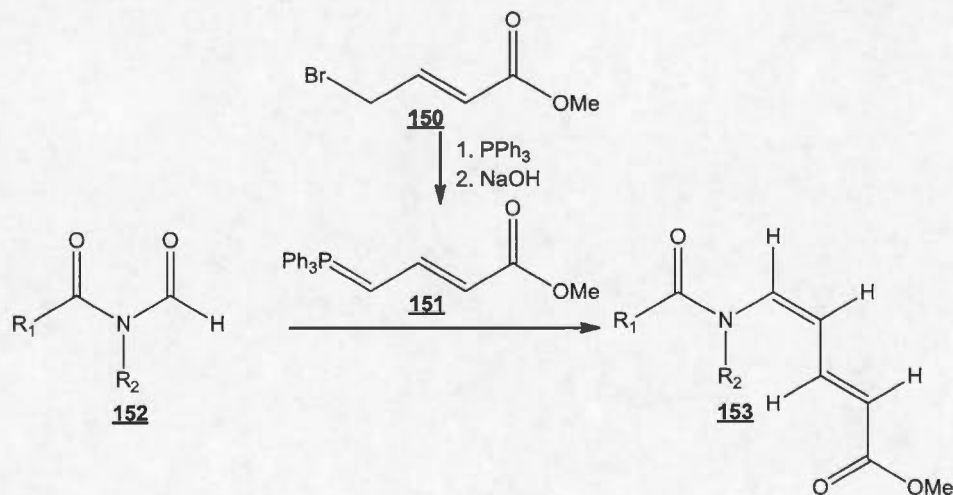


Schéma 4.15 Méthode de synthèse de diénamides *Z, E* proposé par Marquez.

Dans son article, Marquez étudie l'influence de R_1 et R_2 sur le ratio *Z/E* de la liaison double la plus proche de l'amide ainsi que sur le rendement. La deuxième liaison double, la plus éloignée de l'amide, reste *E* puisqu'elle a cette conformation dans le produit de départ et qu'elle n'est pas impliquée directement dans la réaction.

Pour l'autre liaison double, c'est la configuration *Z* qui est majoritaire. Par contre, du produit *E* est aussi observé.

Les travaux de Marquez sont une belle voie de synthèse pour des diénamides *Z,E*. Il obtient entre 47 et 97 % de rendement et dans plusieurs cas, une excellente sélection. Il lui reste à expliquer cette sélection et surtout à essayer d'autre ylure de phosphonium pour voir si sa méthode peut se diversifier.

4.4 But du projet

Les différentes synthèses présentées plus haut possèdent toutes des avantages et désavantages. Parmi les désavantages, certaines méthodes sont très spécifiques à certains substrats, certaines demandent l'utilisation de catalyseurs toxiques et coûteux et certaines n'ont pas des bonnes sélections au niveau de la stéréochimie du diénamide.

Le but du présent projet est de développer une méthode de synthèse générale pour les diénamides. Nous nous intéresserons particulièrement aux composés **158** (diénamides *E,E*) et aux composés **159** (les diénamides ayant une première liaison double de géométrie *E* et une deuxième liaison double terminale), deux types de diénamides pour lesquelles aucune méthode de synthèse polyvalente n'existe (Schéma 4.16). Plusieurs critères sont à considérer pour avoir une bonne méthode de synthèse. Premièrement, il faut que la synthèse soit la plus courte possible avec des étapes faciles à réaliser. Deuxièmement, il faut qu'elle soit réalisable avec une large variété de substrats. Troisièmement, il est préférable d'éviter ou de minimiser l'utilisation de catalyseurs toxiques. Finalement, elle doit donner de bons rendements et avoir une bonne sélection au niveau de la régiochimie et la stéréochimie du diène.

À partir des critères énoncés ci-haut et de l'expertise du laboratoire, une synthèse simple a été imaginée. Elle est composée de seulement trois étapes. Les deux

premières étapes sont les mêmes que celles de l'outil de synthèse (Chapitre I), soit la diiodation et un couplage au cuivre C-N. La troisième étape consiste en une réaction de Heck avec un alcène **157** pour former un des diénamides voulus **158** ou **159** (Schéma 4.16). La sélection entre les deux diénamides dépendra de la nature du groupement R_1 sur l'alcène. Si R_1 est attracteur, c'est **158** qui devrait être formé alors que si R_1 est donneur, c'est plutôt **159** qui devrait être obtenu. L'explication de cette sélection sera présentée à la section 5.3.

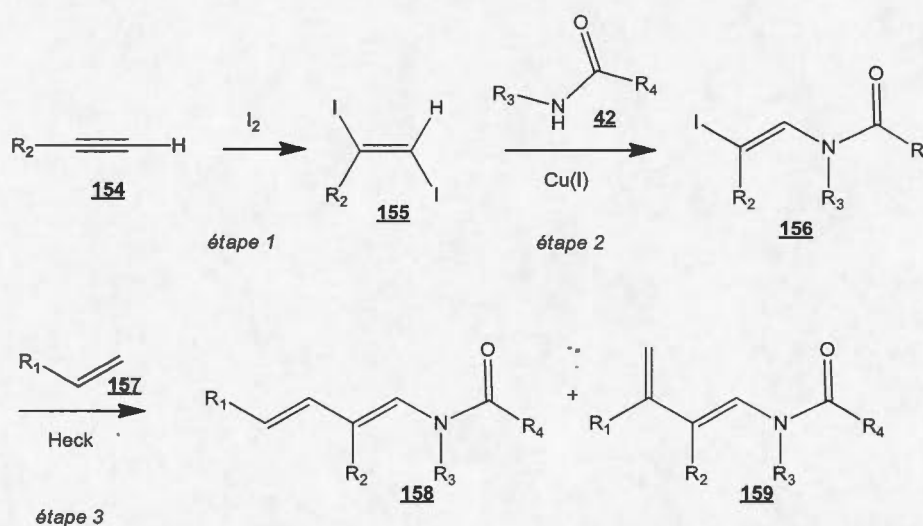


Schéma 4.16 Méthode proposée pour la synthèse des diénamides **158** et **159**.

Les couplages au cuivre et de la réaction de Heck ont comme avantage d'utiliser des conditions de réaction peu dommageables pour l'environnement. Le cuivre est très peu toxique et le palladium de la réaction de Heck est utilisé en très faible quantité.

La préparation d'iodoénamides **156** est déjà très bien connue dans notre laboratoire [23]. Ainsi, l'étude principale du projet portera principalement sur la réaction de Heck entre différents iodoénamides **156** et une variété d'alcènes **157**. Il est à noter que le but est de créer une synthèse la plus simple possible et qui peut être effectuée avec peu de matériels. Ainsi, aucune grande précaution ne sera prise pour créer un milieu réactionnel complètement anhydre et les réactifs utilisés seront de grade « standard ».

CHAPITRE V

LA RÉACTION DE HECK

5.1 La réaction de Heck

La réaction de Heck consiste à coupler un halogénure ou un triflate insaturé **160** avec un alcène **161**. De façon générale, pour fonctionner, il faut une source de palladium (0), une base et un ligand (Schéma 5.1).

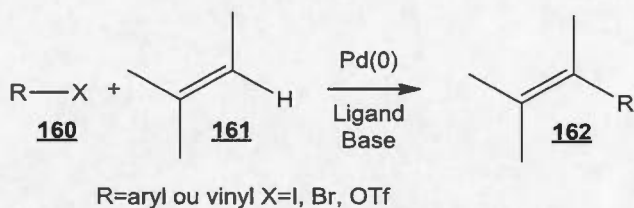


Schéma 5.1 Schéma général de la réaction de Heck.

La réaction de Heck a été découverte au début des années 70 par deux chercheurs indépendant, soit Mizoroki en 1971 [70] et Heck en 1972 [71]. Ils ont tous les deux couplé l'iodobenzène avec le styrène en présence de palladium et d'une base. Deux ans plus tard, l'ajout de ligand phosphoré a commencé à être utilisé permettant une plus grande variété d'alcènes pouvant être couplés [72]. Heck a été récompensé du prix Nobel de chimie en 2010 conjointement avec Negishi et Suzuki pour leurs travaux sur les couplages croisés catalysés au palladium.

5.2 Mécanismes proposés

Malgré le fait que la réaction ait été découverte il y a plus de 40 ans, le mécanisme de celle-ci n'a pas été entièrement élucidé. Le mécanisme ci-dessous est celui présenté dans les manuels (Schéma 5.2) [73, 74]. Pour faciliter la compréhension, la lettre L est toujours utilisée pour représenter un ligand neutre (p.ex. PPh_3 , phénanthroline) et la lettre X un ligand anionique (p. ex. halogénure, OTf, OAc).

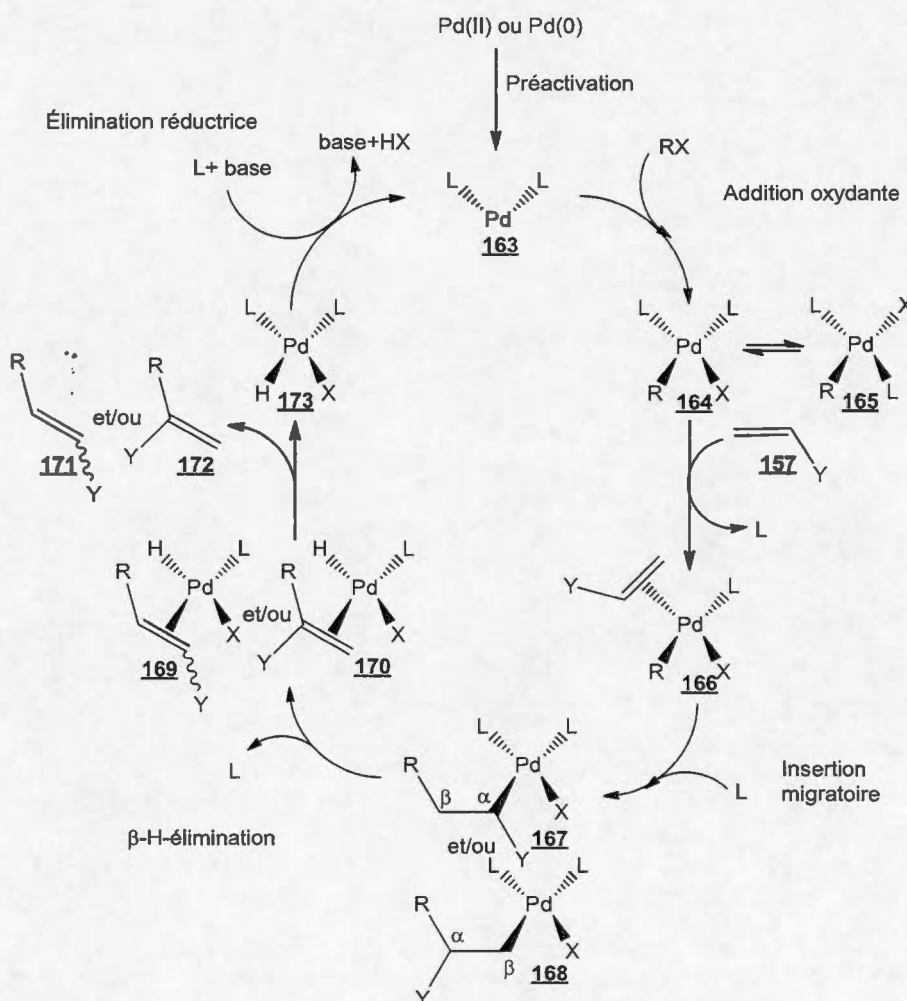


Schéma 5.2 Mécanisme proposé pour la réaction de Heck.

Le mécanisme de la réaction de Heck se divise en cinq grandes parties : la préactivation, l'addition oxydante, l'insertion migratoire, la β -H-élimination et l'élimination réductrice.

La préactivation consiste à transformer le palladium pour qu'il puisse entrer dans le cycle catalytique. Habituellement, on ajoute du palladium (II) comme du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou PdCl_2 à la réaction. Par contre, pour entrer dans le cycle catalytique, le palladium doit être réduit sous forme 0. Le palladium peut être réduit par trois différents produits présents dans la réaction : par une phosphine en présence d'un nucléophile, par une amine aliphatique tertiaire ou par un alcène.

Après la préactivation, il est possible pour le palladium d'entrer dans le cycle catalytique. Le cycle débute par une addition oxydante de RX sur le palladium **163**. Le palladium passe alors de l'état d'oxydation 0 à +II. Lors de l'addition oxydante, c'est le complexe *cis* **164** qui est formé et qui est le complexe réactif pour la suite. Notons que le produit **164** est en équilibre avec son isomère *trans* **165**. C'est le produit *trans* **165** qui est isolé lors des études du mécanisme de la réaction puisqu'il est plus stable. La vitesse de l'addition oxydante est surtout dépendante de la force du lien C-X à briser et le lien Pd-X formé. La nature du groupement R est peu importante pour la vitesse de l'addition oxydante. Par contre, il faut que le groupement R soit insaturé : vinylique ou aromatique. Dans le cas contraire, il y aurait possibilité d'une réaction parasite plus rapide que l'insertion migratoire, la β -H-élimination sur le groupement R.

Après l'insertion migratoire, un ligand doit partir du palladium pour pouvoir permettre la coordination d'un alcène **157** sur le palladium pour former **166**. Le groupement R va migrer sur la liaison double tandis que celle-ci va partager ses électrons au palladium pour former **167** et/ou **168**. Le ratio entre **167** et **168** va dépendre de la nature du groupement Y sur la liaison double. Si ce groupement Y est attracteur, la position la plus électrophile sera sur la position β . Ainsi, R va migrer à cet endroit préférentiellement et ainsi former le complexe **167**. Par contre, si le groupement est

plutôt donneur, c'est la position la plus proche du groupement qui est électrophile (position α) et qui subira l'attaque de R pour former 168.

À partir de 167 et 168, il se produit par la suite la β -H-élimination et le détachement de la liaison double du palladium pour former respectivement les alcènes 171 et 172. Pour compléter le cycle catalytique, il reste à reformer le catalyseur. Le palladium 173 doit subir une élimination réductrice de HX pour revenir à son état initial 163. C'est aussi à cette étape que le palladium passe de l'état d'oxydation 2 à 0. Cette élimination se fait à l'aide d'une base. Il est important que cette étape d'élimination soit rapide. Dans le cas contraire, la liaison double formée ou même le produit de départ insaturé aurait le temps de se coordonner sur le palladium du complexe 173 et pourrait être isomérisé. Il est possible d'ajouter des sels d'argent ou de titane afin de diminuer la force de liaison entre le ligand X et le palladium. Le départ de X se fera alors plus rapidement évitant ainsi au palladium 173 d'avoir le temps de se recoordonner.

5.3 Nouveaux développements dans le mécanisme de Heck

Plusieurs auteurs semblent s'entendre pour modifier certaines étapes du mécanisme proposé plus haut. Les deux étapes critiquées sont la préactivation et la coordination de la liaison double.

Dans le cas de la préactivation, la critique principale est que la contribution des contre-ions et du solvant présent n'ont pas été tenu en compte dans les études mécanistiques. Selon plusieurs auteurs, le complexe subissant l'addition oxydante n'est pas neutre, mais anionique [74-77]. Le complexe formé après réduction du palladium (II) en palladium (0) serait du $[\text{Pd}^0\text{L}_2\text{X}]^-$ (174) et non du Pd^0L_2 (163). C'est sur 174 qu'aurait lieu l'addition oxydante.

Après l'addition oxydante, le complexe anionique peut passer par un intermédiaire pentacoordonné 175 avant de perdre un ligand anionique soit directement ou par

l'interconversion avec une molécule de solvant. Il reforme par la suite le complexe tétracoordonné neutre **164** présent dans le mécanisme classique (Schéma 5.3).

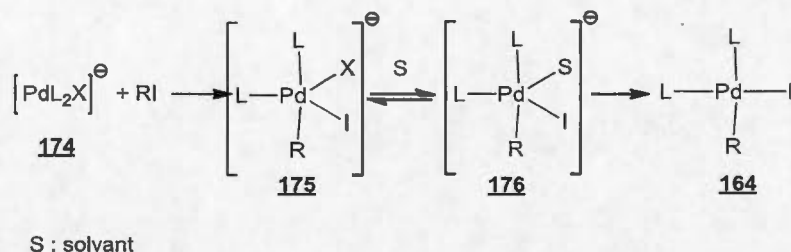


Schéma 5.3 Addition oxydante sur le complexe anionique **164**.

La deuxième critique n'est pas une modification, mais un ajout au mécanisme de la réaction de Heck. Pour effectuer la coordination de la liaison double, il faut une orbitale libre sur le palladium créée par le départ d'un ligand. Originellement, les organométallitiens pensaient que c'était seulement un ligand neutre qui pouvait quitter le complexe. Grâce à des évidences expérimentales, nous savons maintenant que deux voies existent soit celle impliquant le départ d'un ligand neutre et celle impliquant le départ d'un ligand anionique [75] (Schéma 5.4).

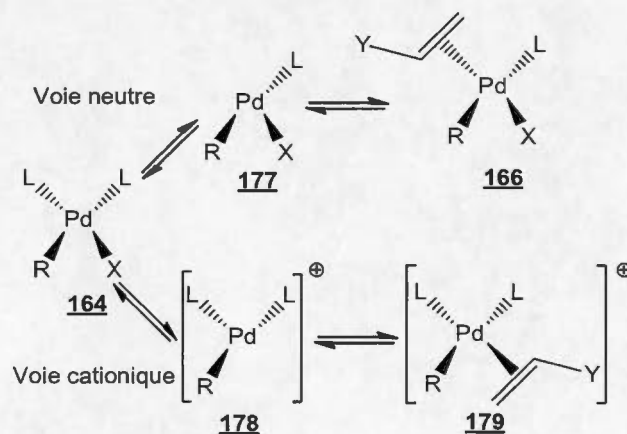


Schéma 5.4 Les deux voies possibles pour la coordination de l'alcène sur le complexe de palladium **164**.

Dans la voie dite neutre, puisque c'est un ligand neutre L qui part du palladium, le complexe **166** ne possède pas de charge. Dans la voie cationique, étant donné que le ligand qui part est anionique (X^-), le complexe **179** devient chargé positivement. Puisque l'électronique des complexes est différente, il faudra des conditions réactionnelles différentes pour favoriser une ou l'autre de ces voies mécanistiques.

Comme le mentionne Cabri et Candiani [75], la voie neutre se produit principalement quand le ligand anionique X est très fortement lié au palladium (p. ex. I). L'énergie pour faire partir le ligand du palladium sera grande ce qui va grandement défavoriser la voie cationique et ainsi mener à la voie neutre. Les ligands monodentates neutres favorisent aussi la voie neutre. Si le ligand est bidentate, il est beaucoup plus difficile de laisser une seule orbitale vide sur le palladium. C'est habituellement par cette voie mécanistique que la réaction se produit avec un alcène pauvre en électron. Le palladium étant plus riche dans cette voie que dans la voie cationique, il se complexifie plus facilement avec les liaisons doubles plus électrophiles.

La voie cationique, à l'opposé, est favorisée par des ligands anioniques X faiblement liés au palladium (p.ex. OTf). Il est aussi possible de réduire la force de liaison des halogénures sur le palladium en ajoutant des sels d'argent ou de titane à la réaction. Cabri et Candiani mentionne que cela favorise leur départ et ainsi ce mécanisme. L'utilisation de ligands bidentates neutres défavorise le départ d'un ligand neutre et ainsi favorise cette voie. Les liaisons doubles riches vont principalement réagir selon ce mécanisme puisque le palladium est sous forme d'un complexe positif. Ainsi, l'ajout d'un alcène plus riche en électrons est favorisé.

Il est important de bien comprendre chacune des voies mécanistiques afin de choisir les conditions réactionnelles appropriées. Certains exemples de la littérature ne fonctionnent pas puisque ces deux mécanismes n'ont pas été tenus en compte. Si nous essayons de coupler R-I en présence d'un ligand bidentate et sans agent additif, il n'y aura presque pas de réaction. Le mécanisme neutre est défavorisé puisqu'il y a utilisation d'un ligand bidentate alors que le mécanisme cationique est

aussi défavorisé puisque le lien palladium-iode est très fort. Ainsi, aucun des ligands, que ce soit anionique ou neutre, ne veut partir du palladium, ce qui empêche l'insertion de l'alcène et donc la réaction de se produire.

CHAPITRE VI

LA FORMATION DE DIÉNAMIDES

6.1 Préparation d'iodoénamides

Comme mentionné dans le chapitre V, la synthèse proposée de diénamides s'effectue par la préparation d'iodoénamides **156** suivis d'un couplage de Heck. Ces iodoénamides **156** peuvent être préparés en deux étapes, soit une diiodation et un couplage au cuivre C-N. Notons qu'un des amides utilisés n'est pas commercial, il a donc été synthétisé.

6.1.1 La diiodation

Nous avons travaillé principalement avec le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**17**). Sa synthèse est déjà connue [78], mais certaines modifications ont été apportées afin d'augmenter le rendement qui était de 33 % avec la méthode de Wright. Pour effectuer la synthèse, l'acétylène est bullé deux fois par jour dans une suspension d'iode, d'alumine et d'hexanes (Schéma 6.1).

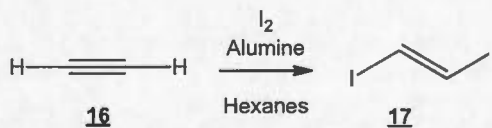


Schéma 6.1 Synthèse du (*E*)-1,2-diiodoéthène (**17**).

Le nombre de bullages a été varié pour évaluer l'impact sur le rendement (Tableau 6.1). L'ajout d'une journée de bullage n'a pas augmenté significativement le rendement du produit voulu **17** qui se situe autour de 40 %.

Tableau 6.1
Impact du nombre de bullage sur le rendement du (*E*)-1,2-diiodoéthène (**17**)¹

Entrée	Nombre de bullages (nombre de jours)	Rendement en produit E 17
1	6 (3 jours)	39 %
2	8 (4 jours)	41 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées dans 0,24 mol/L d'hexanes avec 1 équivalent d'iode et 3,5 équivalents de Al₂O₃.

L'autre diiodoalcène utilisé est le (*E*)-1,2-diiodoheptène (**181**). Il est synthétisé à partir de l'heptyne (**180**) selon la procédure de Chen [79] (Schéma 6.2). Le rendement obtenu est de 85 %.

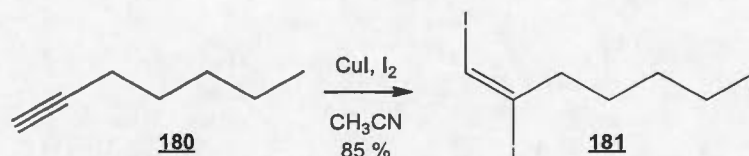


Schéma 6.2 Diiodation de l'heptyne (**181**).

6.1.2 Préparation de deux carbamates

Pour former les iodoénamides voulus, nous avons couplé des diiodoalcènes avec des amides ou carbamate. Nous voulions tester des amides et des carbamates à la fois cycliques et acycliques. Nous en avons plusieurs de disponibles dans le laboratoire. Par contre, pour bien compléter notre étude et avoir une meilleure comparaison lors de la formation des iodoénamides, il a fallu synthétiser deux carbamates qui n'étaient pas disponibles dans notre inventaire. Les deux synthèses ont été faites selon la procédure de Majumdar [80]. La synthèse du premier carbamate,

l'éthylméthylcarbamate (**183**), a été effectuée à partir du chloroformiate d'éthyle (**96**) et de la méthylamine (**182**) (Schéma 6.3). Le rendement de cette réaction est de 75 %.

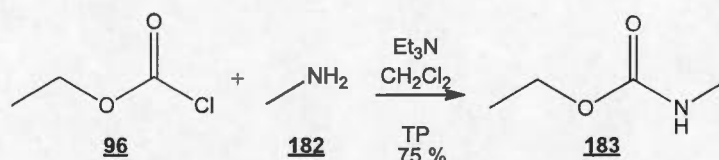


Schéma 6.3 Synthèse de l'éthylméthylcarbamate (**183**).

Le deuxième carbamate, l'éthylphénylcarbamate (**185**), est fait à partir du chloroformiate d'éthyle (**96**) et de l'aniline (**184**) (Schéma 6.4). La réaction donne un rendement de 73 %.

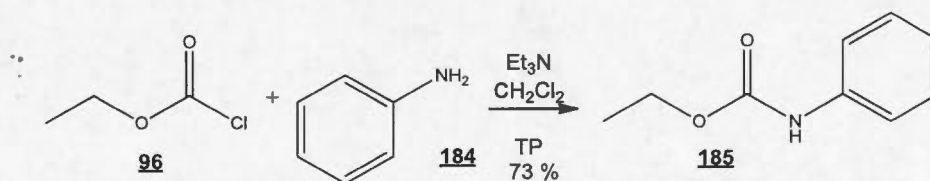


Schéma 6.4 Synthèse de l'éthylphénylcarbamate (**185**).

6.1.3 Couplage au cuivre C-N

La prochaine étape de synthèse est le couplage au cuivre pour former différents iodoénamides **156** (Schéma 6.5). La théorie et les conditions réactionnelles utilisées pour ce couplage sont présentées au chapitre II.

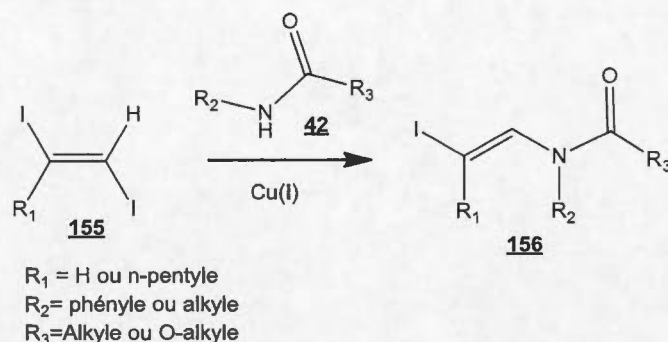
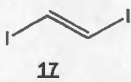
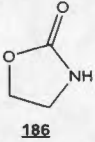
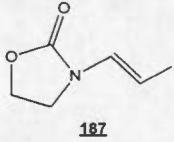
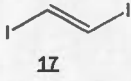
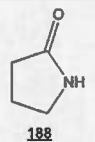
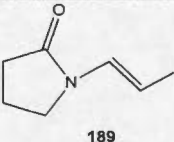
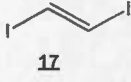
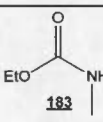
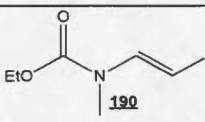
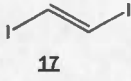
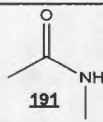
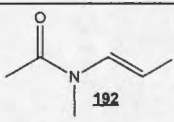
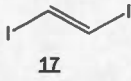
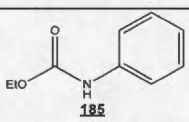
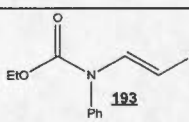
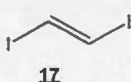
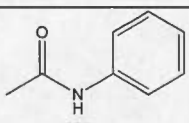
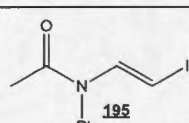
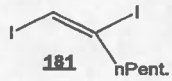
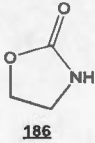
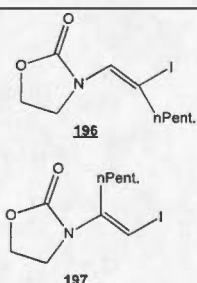


Schéma 6.5 Couplage au cuivre C-N pour la formation d'iodoenamide **156**.

Plusieurs amides et carbamates ainsi que deux diiodés ont été utilisés (Tableau 6.2). Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en utilisant 1,2 équivalent d'amide, 20 % molaire de CuI, 60 % molaire de DMEDA (**44**), 2,4 équivalents de Cs_2CO_3 avec une concentration de diiodoalcène de 1 mol/L dans le 1,4-dioxane. Les 5 premières entrées présentent des couplages entre le 1,2-diiodoéthène (**17**) et différents amides et carbamates. L'entrée 1 montre le couplage de ce diiodoalcène avec l'oxazolidin-2-one (**186**) pour former l'iodoenamide **187**. Ce couplage est rapide à réaliser et donne un rendement de 76 %. L'entrée 2 est un couplage avec la pyrrolidin-2-one (**188**). En plus d'être un peu plus long que le couplage avec le carbamate cyclique (**186**) (entrée 1), le rendement est légèrement moins bon soit 68 % versus 76 %. Nous avons voulu faire la même comparaison avec un carbamate et un amide acyclique (entrées 3 et 4). La formation de l'iodoenamide **190** à partir d'un carbamate acyclique **183** est possible, mais ne donne pas de très bon rendement (19 %). La réaction à partir de l'amide acyclique **191** n'a pas permis d'obtenir le produit voulu **192**. Dans ces conditions, il n'a pas été possible d'isoler **192** dû à son instabilité. Les couplages au cuivre C-N avec des composés acycliques aliphatiques sont plus difficiles à réaliser. Cela correspond à ce qui est déjà été démontré dans la littérature [23]. Deux autres iodoénamides très semblables ont été formés soit à partir de l'éthylphénylcarbamate (**185**) soit le *N*-phénylacétamide (**194**). À partir du carbamate **185**, il est possible de former l'iodoenamide **193** avec un rendement de 39 % (entrée 5). Le rendement très faible peut s'expliquer par l'apparition d'un produit non désiré en bonne quantité.

Ce produit non désiré est le résultat du couplage entre deux carbamates **185** et d'une molécule de 1,2-diiodoéthène (**17**). Nous ne savons pas pourquoi seulement ce produit permet de faire un double couplage. À partir de l'amide **194**, il a été possible de former l'iodoénamide **195** avec un rendement de 57 % (entrée 6). Le rendement de couplage est meilleur avec l'amide acyclique que le carbamate acyclique, soit l'inverse des couplages avec des composés cycliques. L'entrée 7 est un couplage de l'oxazolidin-2-one (**186**) avec le 1,2-diiodoheptène (**181**). Le rendement de couplage obtenu est de 71 % soit très comparable avec le (*E*)-1,2-diiodoéthène (**17**) (entrée 1). Le temps de réaction est le même soit 1h. Par contre, deux régioisomères (**196** et **197**) sont obtenus avec 1,2-diiodoheptène (**181**) étant donné que les deux iodes sur le diiodé ne sont plus équivalents. Un ratio de 3.4 : 1 est obtenu en faveur du couplage sur l'iode le moins encombré.

Tableau 6.2
Rendement de formation d'iodoénamides¹

Entrée	Diiodé	Amide	Iodoénamide désiré	Temps	Rendement
1				1 h	76 %
2				2 h	68 %
3				3 h 30	19 %
4				3 h	0 %
5				2 h 30	39 %
6				4 h	57 %
7				1 h	71 % (3.4 : 1) ²

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en utilisant 1,2 équivalent d'amide, 20 % molaire de CuI, 60 % molaire de DMEDA (**44**), 2,4 équivalents de Cs₂CO₃ avec une concentration de diiodé de 1mol/L dans le 1,4-dioxane.

² Ratio **196** : **197**.

L'iodoénamide **190** possède un couplage en RMN ^1H et ^{13}C particulier. En RMN ^1H , le H_a en alpha de l'azote, au lieu de donner naissance à un doublet ayant la même constante de couplage que H_b , c'est plutôt un signal très large qui apparaît sur le spectre (Figure 6.1).

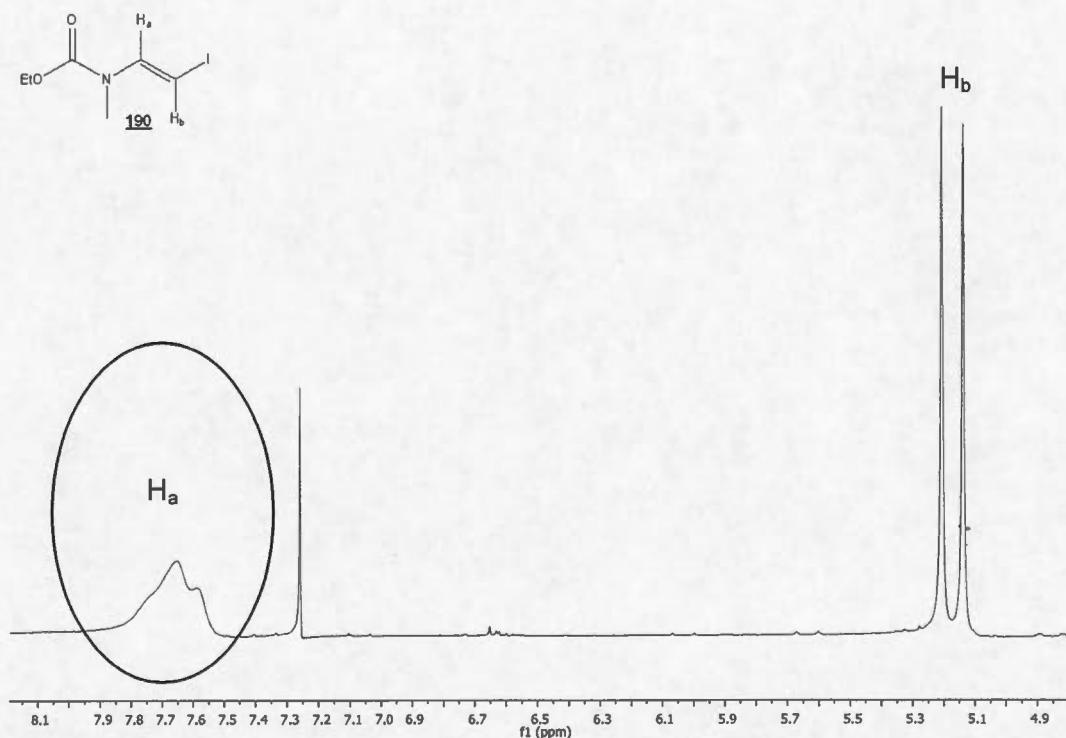


Figure 6.1 Agrandissement du spectre RMN ^1H de l'iodoénamide **190**.

Ce phénomène est probablement causé par la rotation lente des deux groupements sur l'azote de l'énamide, ce qui crée deux atropisomères distincts (Figure 6.2).

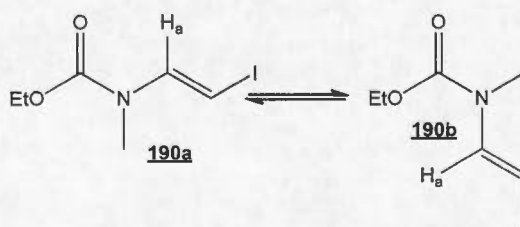


Figure 6.2 Deux atropisomères de l'iodoénamide **190**.

L'hydrogène H_a n'est pas magnétiquement équivalent dans les deux atropisomères. Voilà pourquoi ce n'est pas un simple doublet qui est observé sur le spectre RMN 1H . Pour la même raison, nous observons un élargissement de certains pics représentant les carbones en alpha et même en bêta de l'azote de l'énamide sur le spectre RMN ^{13}C . Dans ce cas-ci l'effet se fait sentir encore plus loin qu'en RMN 1H .

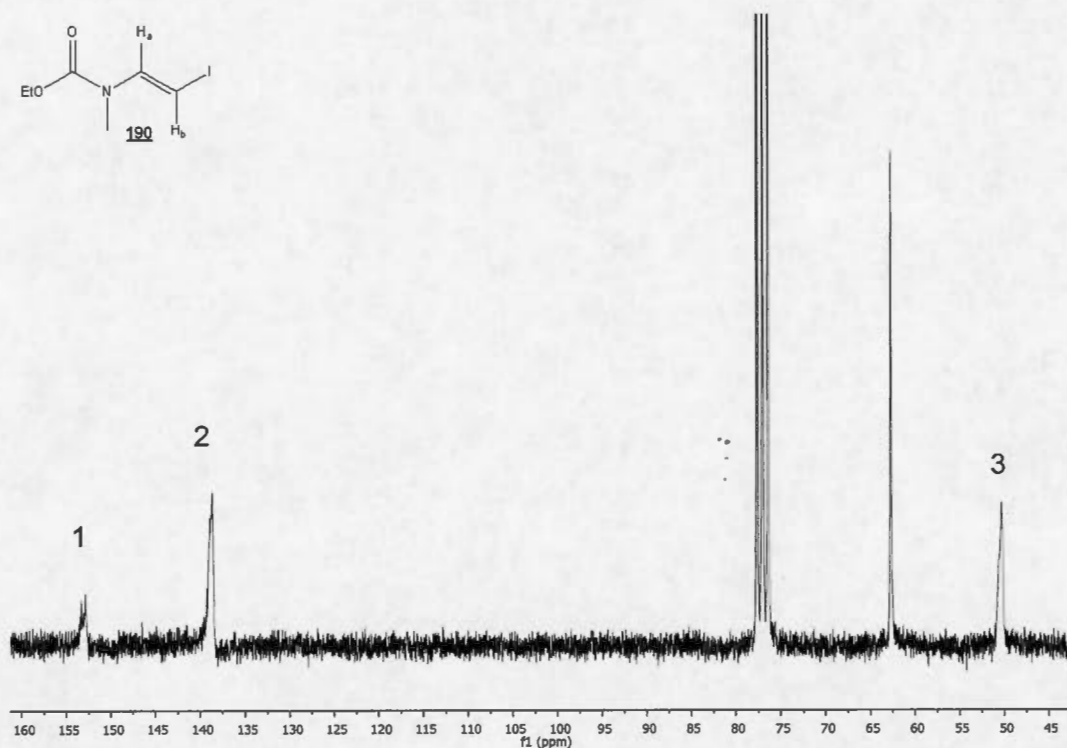


Figure 6.3 Agrandissement du spectre RMN ^{13}C de l'iodoénamide **190**.

Ce même phénomène n'est pas observé avec les autres énamides. Pourtant, les mêmes formes de résonances sont possibles avec les autres énamides formés, mais il est probable que cela n'entraîne pas une barrière d'énergie de rotation assez élevée pour obtenir des atropisomères magnétiquement différents.

6.2 Formation de diénamides par la réaction de Heck

La dernière étape de la synthèse de diénamides est la réaction de Heck. Dans le chapitre VI, le mécanisme de la réaction ainsi qu'une ligne directrice sur les conditions réactionnelles ont été présentés. Afin d'avoir le meilleur rendement possible, nous avons procédé à une optimisation de chacun des paramètres de la réaction.

6.2.1 Optimisation de la réaction

Plusieurs paramètres doivent être optimisés afin d'effectuer la réaction de Heck. Pour que la réaction fonctionne, il faut en plus d'un iodoénamide et d'un alcène, une base, une source de palladium, un ligand, un solvant et, dans certains cas, un additif. La nature et la quantité de chacun de ses paramètres ont été variées afin d'évaluer ce qui donne de meilleurs rendements. Les différents réactifs testés lors de l'optimisation ont été choisis en fonction de ceux connus pour conduire aux meilleurs rendements et/ou à la meilleure sélectivité dans la littérature.

L'optimisation de la réaction est réalisée avec le 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) comme iodoénamide. Selon l'expérience du laboratoire, c'est l'iodoénamide qui est habituellement le plus réactif et il est préparé en peu de temps avec d'excellents rendements. Un des alcènes le plus souvent utilisé dans la littérature pour les réactions de Heck est l'acrylate de tertbutyle (**83**). C'est pourquoi nous avons décidé de faire notre optimisation avec celui-ci (Schéma 6.6).

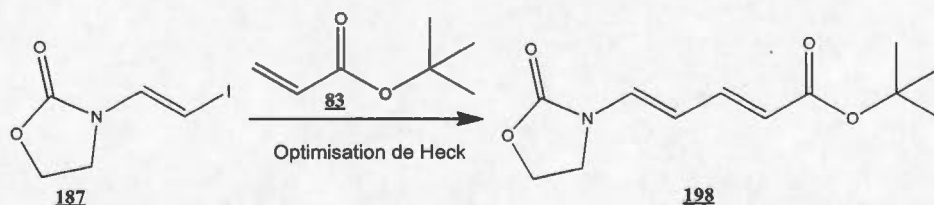


Schéma 6.6 Réaction utilisée pour l'optimisation du Heck.

Afin de faciliter l'optimisation, le rendement de chacune des réactions a été calculé par CPG-MS à l'aide d'un standard interne, la N-vinylpyrrolidin-2-one. La procédure est décrite dans la partie expérimentale.

Pour commencer l'optimisation, il faut un point de départ aux conditions réactionnelles. Elles ont été sélectionnées dans un article de 2013 où les auteurs faisaient une réaction de Heck entre un iodure vinylique non aromatique et l'acrylate de tertbutyle (**83**) [81]. Les conditions réactionnelles utilisées dans cet article sont les suivantes : 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de carbonate d'argent, 5 %molaire d'acétate de palladium avec une concentration d'iodure vinylique de 0,1 mol/L dans le dichlorométhane à la température pièce pendant 16 h. Il est important de noter que le couplage se fait sans ligand dans cet exemple.

Nous avons essayé directement ces conditions avec notre substrat de départ, le 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**). Aucun produit voulu n'a été obtenu même après 24 h. Seul l'iodoénamide de départ est observé (Tableau 6.3 entrée 1). Nous avons donc décidé de chauffer la réaction. Pour ce faire, nous devons changer de solvant étant donné que le CH₂Cl₂ bout à une faible température, c.-à-d. 40°C. En chauffant à 90 °C dans le toluène, 16 % de rendement en produit final est obtenu (entrée 2). La suite de l'optimisation se fera à 90°C.

Tableau 6.3
Effet de la température sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Solvant	Température	Rendement CPG-MS
1	CH ₂ Cl ₂	TP	0 %
2	Toluène	90°C	16 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de carbonate d'argent, 5 %molaire d'acétate de palladium avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,1 mol/L dans le solvant pendant 24 h.

Le prochain paramètre évalué est la quantité de palladium utilisé (Tableau 6.4). Nous pouvons observer qu'il n'y a pas d'amélioration du rendement entre 5 % molaire et 10 % molaire de palladium (entrées 1 et 2). Le rendement reste constant à environ 15 %. Par contre, une diminution du rendement est observée lorsque la quantité de palladium est réduite à 2 % et 1 % (entrées 3 et 4). Le rendement baisse à respectivement 4 % et 7 %. C'est donc 5 % de palladium qui est conservé pour la suite de l'optimisation.

Tableau 6.4
Effet de la quantité de palladium sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	% molaire Pd(OAc) ₂	Rendement CPG-MS
1	5 %	16 %
2	10 %	15 %
3	2 %	4 %
4	1 %	7 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de carbonate d'argent, d'acétate de palladium avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,1 mol/L dans le toluène à 90 °C pendant 24 h.

Nous avons ensuite évalué l'effet du solvant sur la réaction (Tableau 6.5). Les solvants plus polaires (entrées 2 à 5) donnent de meilleurs rendements et permettent de passer au-dessus de 50 % de rendement. Les solvants polaires solubilisent mieux le palladium ainsi que le carbonate d'argent ce qui aide à la réaction. La seule exception est l'eau qui donne un rendement de 1 %. Probablement que l'eau ne solubilise pas assez bien les réactifs pour permettre une réaction. C'est le DMSO et le 1,4-dioxane (entrées 2 et 4) qui fonctionnent le mieux, donc c'est avec ces solvants que la suite de l'optimisation est faite.

Tableau 6.5
Effet du solvant sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Solvant	Rendement CPG-MS
1	Toluène	16 %
2	DMSO	51 %
3	DMF	40 %
4	1,4-Dioxane	61 %
5	Eau	1 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de carbonate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,1 mol/L dans le solvant à 90 °C pendant 24 h.

L'ajout d'un ligand est le prochain facteur évalué pour l'optimisation (Tableau 6.6). Les différents ligands essayés ainsi que leur abréviation sont présentés à la figure suivante. Ils sont les ligands les plus communs dans la littérature pour effectuer la réaction de Heck.

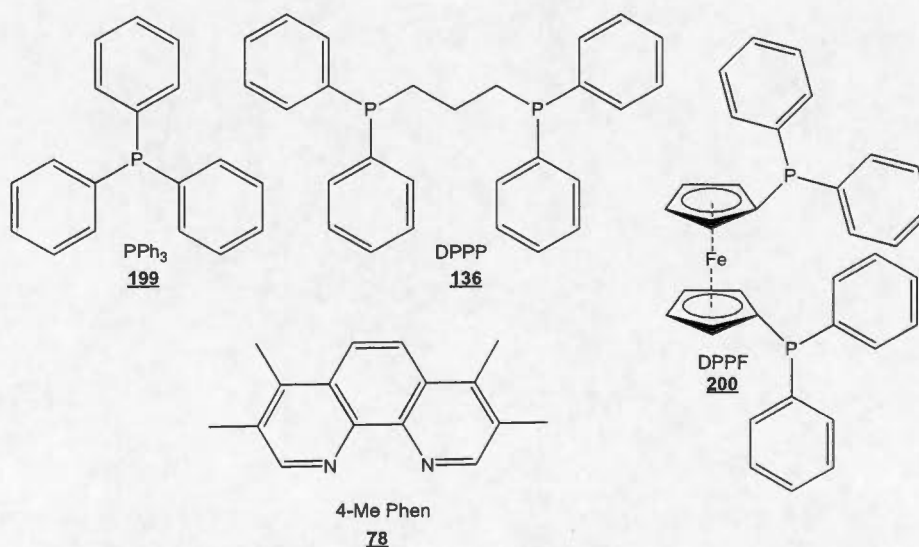


Figure 6.4 Ligand utilisé lors de l'optimisation de la réaction de Heck.

La première observation est que l'ajout de ligand phosphoré diminue le rendement de la réaction comparativement aux essais sans ligand dans les deux solvants étudiés. En effet, le rendement passe de 51 % sans ligand à 29 %, 5 % et 34 % avec l'ajout de PPh_3 (**199**), DPPP (**136**) et le DPPF (**200**) respectivement dans le DMSO (entrées 1 à 4). Le même phénomène se produit dans le 1,4-dioxane. Le rendement passe de 61 % sans ligand à 49 %, 11 % et 15 % avec respectivement les mêmes ligands (entrées 6 à 9). Dans les deux solvants, les ligands bidentates phosphorés fonctionnent moins bien que la triphénylphosphine (**199**). La tendance n'est plus pareille entre les deux solvants lorsque nous utilisons un ligand aminé. Dans le DMSO, l'ajout de tétraméthylphénanthroline (**78**) augmente le rendement à 70 % (entrées 5). Par contre, dans le 1,4-dioxane, l'ajout de tétraméthylphénanthroline (**78**) nuit à la réaction et fait baisser le rendement à 8 % (entrée 10). Nous n'avons aucune hypothèse permettant d'expliquer tous ces résultats. Puisqu'ils donnent de meilleurs rendements, l'optimisation de la réaction de Heck se poursuivra avec la tétraméthylphénanthroline (**78**) dans le DMSO. Nous avons décidé de continuer l'optimisation aussi avec le 1,4-Dioxane sans ligand pour voir s'il était possible d'obtenir de bons rendements avec un réactif en moins.

Tableau 6.6
Effet du ligand sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Solvant	Ligand	Rendement CPG-MS
1	DMSO	Aucun	51 %
2	DMSO	PPh ₃ , 199	29 %
3	DMSO	DPPP, 136	5 %
4	DMSO	DPPF, 200	34 %
5	DMSO	4-Me Phen, 78	70 %
6	1,4-Dioxane	Aucun	61 %
7	1,4-Dioxane	PPh ₃ , 199	49 %
8	1,4-Dioxane	DPPP, 136	11 %
9	1,4-Dioxane	DPPF, 200	15 %
10	1,4-Dioxane	4-Me Phen, 78	8 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de carbonate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de ligand avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,1 mol/L dans le solvant à 90 °C pendant 24 h.

Nous avons ensuite étudié l'effet d'additifs sur notre réaction (Tableau 6.7). Nous pouvons constater, dans le DMSO, que l'utilisation de sel d'argent comme le carbonate d'argent et le nitrate d'argent augmente le rendement de la réaction (70 % et 78 %) par rapport à l'essai sans additif (54 %) (entrées 1 à 3). L'ajout de bromure de tétrabutylammonium (TBAB) et d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) ne change pas significativement le rendement de la réaction (56 % et 45 %) (entrées 4 et 5). Ce résultat était attendu puisque les sels d'ammonium sont habituellement utilisés pour substituer le ligand anionique sur le palladium [82]. En ajoutant le sel d'iode et de brome, nous ne changeons pas beaucoup la nature du ligand anionique. C'est pourquoi le rendement n'est pas beaucoup affecté. Pour les essais dans le 1,4-dioxane, il ne semble pas y avoir une logique claire dans les résultats. Tandis que le carbonate d'argent donne un bon rendement (entrée 6), le nitrate d'argent est

beaucoup moins efficace (entrée 8). L'élimination d'additif empêche presque entièrement la réaction de se produire (entrée 7). L'ajout de sel de tétrabutylammonium donne des rendements moyens (entrées 9 et 10). Le meilleur rendement est obtenu avec l'ajout de nitrate d'argent dans le DMSO donc c'est cette combinaison qui est utilisée pour la suite de l'optimisation.

Tableau 6.7
Effet de l'additif sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Solvant	Additif	Rendement CPG-MS
1	DMSO	Ag ₂ CO ₃	70 %
2	DMSO	Aucun	54 %
3	DMSO	AgNO ₃	78 %
4	DMSO	TBAB	56 %
5	DMSO	TBAI	45 %
6	1,4-Dioxane ²	Ag ₂ CO ₃	61 %
7	1,4-Dioxane ²	Aucun	3 %
8	1,4-Dioxane ²	AgNO ₃	15 %
9	1,4-Dioxane ²	TBAB	41 %
10	1,4-Dioxane ²	TBAI	30 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents d'additif, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de tétraméthylphénanthroline (**78**) avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,1 mol/L dans le solvant à 90 °C pendant 24 h.

² Ces essais sont faits sans tétraméthylphénanthroline (**78**).

Puis, la source de palladium a été changée pour voir si cela avait un effet sur le rendement (Tableau 6.8). Étant donné qu'il n'y a pas de différences significatives entre le Pd(OAc)₂ et le PdCl₂, nous avons décidé de continuer à travailler avec le Pd(OAc)₂.

Tableau 6.8
Effet de la source de palladium sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Source palladium	Rendement CPG-MS
1	Pd(OAc) ₂	78 %
2	PdCl ₂	73 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire palladium, 20 % molaire de tétraméthylphénanthroline (**78**) avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,1 mol/L dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

Ensuite, la base a été modifiée (Tableau 6.9). Deux types de bases ont été utilisées soit des bases organiques et des bases minérales. Ces dernières ont été testées dans deux solvants différents soit le DMSO et l'eau. Le DMSO a été utilisé puisque c'est le solvant qui donne les meilleurs rendements de réaction jusqu'à maintenant. L'eau a été testée puisque les bases minérales y sont complètement solubles. Dans le DMSO, la triéthylamine (entrée 1) fonctionne mieux que la diisopropyléthylamine (DIPEA) (entrée 2). Probablement que cette deuxième est trop encombrée et a de la difficulté à aller arracher rapidement le proton sur le palladium. Dans les bases inorganiques, le bicarbonate de potassium (entrée 4) donne un meilleur rendement que les deux autres bases, soit le carbonate de potassium (entrée 3) et l'acétate de sodium (entrée 5). Aucun des essais effectués dans l'eau n'a donné le produit désiré (entrées 6 à 8). Même si la base est solubilisée, probablement que les réactifs de départ ne le sont pas. Ainsi, il ne peut pas y avoir de réaction. C'est la triéthylamine dans le DMSO qui donne le meilleur rendement. La suite de l'optimisation est donc faite avec cette base.

Tableau 6.9
Effet de la base sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Solvant	Base	Rendement CPG-MS
1	DMSO	Et ₃ N	78 %
2	DMSO	DIPEA	19 %
3	DMSO	K ₂ CO ₃	29 %
4	DMSO	KHCO ₃	60 %
5	DMSO	NaOAc	34 %
6	Eau	K ₂ CO ₃	0 %
7	Eau	KHCO ₃	0 %
8	Eau	NaOAc	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de base, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de tétraméthylphénanthroline (**78**) avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,1 mol/L dans le solvant à 90 °C pendant 24 h.

Finalement, après l'optimisation de la base et de l'additif, nous avons découvert un article qui montre que les groupements sur la 1,10-phénanthroline peuvent avoir un grand impact sur le rendement de la réaction [83]. Étant donné que c'est un dérivé de la phénanthroline, la 4-Me Phen **78**, qui fonctionne le mieux pour la réaction, nous avons décidé d'essayer un autre dérivé de la 1,10-phénanthroline soit la 1,10-phénanthroline nue **57** (Figure 6.5).

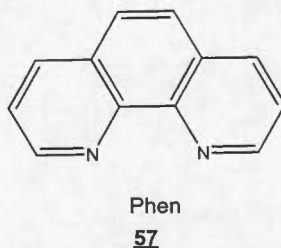


Figure 6.5 Structure de la phénanthroline (**57**).

Ce ligand **57** donne un meilleur rendement que la tétraméthylphénanthroline (**78**) soit 82 % versus 70 % (Tableau 6.10 entrées 1 et 2). C'est donc avec la phénanthroline (**57**) que nous avons continué notre optimisation.

Tableau 6.10
Effet du ligand aminé sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Ligand	Rendement CPG-MS
1	4-Me Phen, 78	70 %
2	Phen, 57	82 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de ligand avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,1 mol/L dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

Tous les réactifs présents dans la réaction de Heck ont été évalués afin de déterminer la nature optimale de chacun. Par contre, seule la quantité de palladium a été optimisée. Il reste à déterminer les proportions précises de chacun des autres réactifs pour donner le meilleur rendement possible.

La première proportion évaluée est celle de la base (Tableau 6.11). Cinq quantités différentes ont été essayées. Nous pouvons remarquer une tendance. Le rendement de la réaction augmente avec la quantité de base jusqu'à obtenir un plateau autour de 4 équivalents de triéthylamine. À partir de 4 équivalents, la réaction devient presque quantitative (entrées 4 et 5). La réaction ne semble pas pouvoir se produire sans un équivalent de base. Lorsque 0,5 équivalent de triéthylamine est ajouté, seulement 51 % de rendement est observé (entrée 1). L'autre 49 % de produits ne semble pas pouvoir se former sans triéthylamine. Normalement, pour la suite de l'optimisation, il faudrait prendre le meilleur essai soit celui avec 4 équivalents de base (entrée 4). Par contre, puisque le rendement est presque quantitatif, il serait difficile de voir l'influence des autres réactifs puisque le rendement ne peut plus

augmenter. C'est pourquoi la suite de l'optimisation se fera avec 2 équivalents de triéthylamine (entrée 3).

Tableau 6.11
Effet de la quantité de triéthylamine sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Équivalents de Et ₃ N	Rendement CPG-MS
1	0,5	51 %
2	1	78 %
3	2	86 %
4	4	99 %
5	10	99 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de phénanthroline (**57**) avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,1 mol/L dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

Par la suite, la quantité de solvant a été modifiée afin de voir l'effet de la concentration de la réaction sur le rendement (Tableau 6.12). L'augmentation de la concentration des réactifs dans le solvant semble aider la réaction. À partir de 0,5 M, la réaction est presque quantitative (entrées 2 et 3). Malgré le fait qu'une concentration de 1 M permettrait de diminuer la quantité de solvant utilisé, c'est à 0,5 M qui est utilisé pour le reste de l'optimisation. Le milieu réactionnel semble beaucoup mieux agiter et se manipuler mieux à cette concentration.

Tableau 6.12
Effet de la concentration sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Concentration	Rendement CPG-MS
1	0,1 M	86 %
2	0,5 M	99 %
3	1 M	97 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de phénanthroline (**57**) avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) déterminée dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

Le prochain paramètre étudié fut la quantité de ligand utilisé (Tableau 6.13). La diminution de la quantité de ligand nuit grandement à la réaction. À 20 % molaire de phénanthroline (**57**), le rendement est presque quantitatif (entrée 1). Par contre, dès que nous diminuons le % de ligand à 15 % ou à 10 %, le rendement baisse (entrées 2 et 3).

Tableau 6.13
Effet de la quantité de phénanthroline (**57**) sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	% molaire de 57	Rendement CPG-MS
1	20 %	99 %
2	15 %	40 %
3	10 %	13 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de phénanthroline (**57**) avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,5 mol/L dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

À cette étape de l'optimisation, nous avons commencé à avoir de la difficulté à avoir de bons rendements et les essais sont devenus non reproductibles avec ce qui avait

été fait précédemment (Tableau 6.14 entrées 1 et 2). Après investigation, nous avons soupçonné que c'était la présence d'eau qui nuisait à la réaction. Nous avons donc distillé par pression réduite le DMSO utilisé sur du CaH_2 selon la procédure de Armagero [84]. Cette précaution a permis d'augmenter les rendements de réaction, mais pas jusqu'à revenir aux rendements initiaux (entrée 3). Nous avons constaté que l'humidité du laboratoire était de plus en plus grande puisque l'été approchait. Pour confirmer que c'était l'eau qui nuit à la réaction, nous avons ajouté directement 1 équivalent d'eau par rapport au DMSO (entrée 4). La diminution du rendement après cet ajout semble confirmer notre hypothèse. C'est pourquoi nous avons décidé d'ajouter un agent séchant directement dans la réaction. Deux agents séchants ont été testés soit le tamis moléculaire 4A et le MgSO_4 (entrées 5 et 6). Le tamis moléculaire est activé en le chauffant dans un four à 200 °C pendant une fin de semaine. Le MgSO_4 ne requiert aucune manipulation préalable. Les deux agents séchants ont permis d'avoir des rendements quantitatifs. Puisque le MgSO_4 demande moins de manipulation, il a été choisi pour la suite.

Tableau 6.14
Études de l'influence de l'eau sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Remarque	Rendement CPG-MS
1	Condition initiale (avant problème reproductibilité)	99 %
2	Condition problématique	11 %
3	Après distillation du DMSO	38 %
4	Ajout 1 équivalent d'eau dans le DMSO distillé	14 %
5	Ajout de tamis moléculaire	99 %
6	Ajout de 2 équivalents de MgSO_4	99 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de phénanthroline (**57**) avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,5 mol/L dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

Pour continuer l'optimisation, la quantité d'acrylate de tertbutyle (**83**) ajouté à la réaction est évaluée (Tableau 6.15). Rappelons que jusqu'à maintenant, deux équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**) sont ajoutés au réactif pour donner un rendement presque quantitatif (entrée 1). Avec un seul équivalent d'alcène **83**, la réaction fonctionne très bien (entrée 3). Ainsi, si la réaction devait être faite avec une liaison double plus difficile à obtenir (p.ex. résultant d'une synthèse multi-étapes), il pourrait être judicieux d'accepter cette légère baisse de rendement de la réaction pour en utiliser moins. L'ajout d'un léger excès d'acrylate de tertbutyle (**83**) augmente le rendement de 86 % à 91 % (entrée 2). Étant rendus presque à la fin de notre optimisation, nous avons voulu confirmer les rendements CPG-MS obtenus. Nous avons donc décidé d'isoler un essai pour voir si nous avons un rendement isolé comparable au rendement CPG-MS. Nous avons obtenu 88 % isolé versus 91 % avec le CPG-MS. Ainsi, notre méthode pour obtenir les rendements semble juste et le produit est facile à isoler. Avec 2 équivalents d'alcènes (**83**), le rendement obtenu est de 99 % (entrée 1). Étant le meilleur essai, c'est avec cette quantité que nous avons continué le reste de l'optimisation.

Tableau 6.15
Effet de la quantité d'alcène **83** sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Équivalents 83	Rendement CPG-MS
1	2	99 %
2	1,2	91 % (88 %) ²
3	1	86 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de phénanthroline (**57**), 2 équivalents de MgSO₄ avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,5 mol/L dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

² Le rendement en parenthèse correspond à un rendement isolé.

Le dernier paramètre à évaluer est la quantité d'agent additif (Tableau 6.16). En ajoutant moins de nitrate d'argent que de substrat **187**, une partie de celui-ci ne

peut pas réagir avec l'argent pour favoriser le départ de l'iode sur le palladium. Ainsi, la réaction est plus difficile (entrée 2). Les résultats montrent qu'il faut mettre au moins un équivalent de nitrate d'argent (entrée 1).

Tableau 6.16
Effet de la quantité de nitrate d'argent sur le rendement du diénamide **198**¹

Entrée	Équivalents AgNO ₃	Rendement CPG-MS
1	1,1	99 %
2	0,5	50 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, du nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de phénanthroline (**57**), 2 équivalents de MgSO₄ avec une concentration de 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,5 mol/L dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

Après toute cette optimisation, les meilleures conditions réactionnelles pour effectuer la réaction du 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) et de l'acrylate de tertbutyle (**83**) sont deux équivalents d'alcènes, 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de phénanthroline (**57**) et 2 équivalents de sulfate de magnésium dans du DMSO avec une concentration de 0,5 mol/L en produit **187** dans un bain d'huile à 90 °C pendant 24 h.

Les conditions réactionnelles obtenues semblent pointer vers le mécanisme cationique de la réaction de Heck (Chapitre V). Comme discuté précédemment, l'ajout de nitrate d'argent et l'utilisation d'un ligand bidentate favorise le départ de l'iode. Par contre, l'acrylate de tertbutyle est une liaison double pauvre et devrait avoir tendance à passer par le mécanisme neutre.

Il n'est donc pas évident à première vue de savoir si c'est par le mécanisme neutre ou cationique que la réaction passe. Nous pensons que c'est le mécanisme cationique qui est la voie principale pour une raison principale : le groupement ajouté

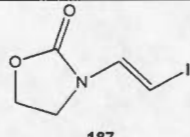
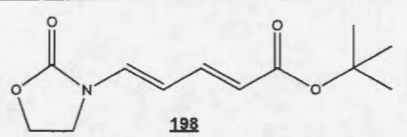
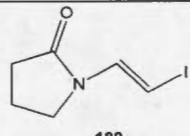
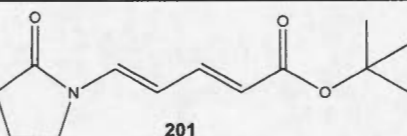
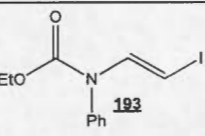
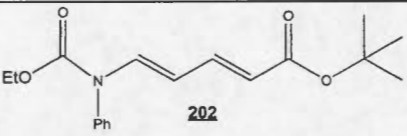
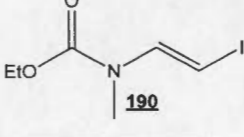
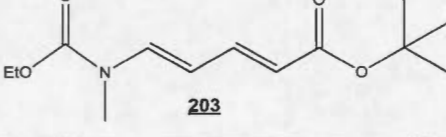
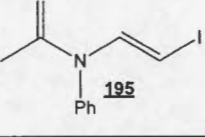
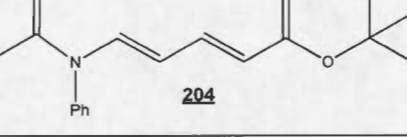
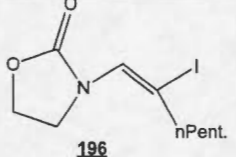
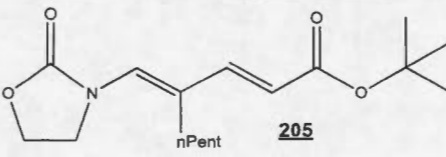
sur le palladium lors de l'addition oxydante est un énamide. Ce groupement est très riche comparativement à ceux généralement utilisés dans les réactions de Heck. Ainsi, même si le palladium perd un iode et devient un complexe chargé positivement, il est en partie compensé par les électrons de l'énamide. Le palladium est, par conséquent, beaucoup moins électrophile que dans les mécanismes cationiques classiques et serait ainsi capable de coordonner une liaison double plutôt électrophile comme **83**. Cela sera appuyé plus tard par le fait qu'aucun couplage avec des liaisons doubles riches ne fonctionne. Un palladium trop riche, même sous forme cationique, ne voudra pas se coordonner avec une liaison double nucléophile.

6.2.2 Variation de l'iodoénamide

Afin d'évaluer la polyvalence de la réaction de Heck pour la formation de diénamides, nous avons fait varier l'iodoénamide utilisé lors du couplage. Les conditions réactionnelles utilisées sont celles développées durant l'optimisation (voir sections précédentes). Le premier essai est celui utilisé pour optimiser la méthode. Ce carbamate cyclique **187** donne un rendement isolé de 88 % (Tableau 6.17 entrée 1). L'amide cyclique **189** donne un rendement légèrement plus bas de 75 % (entrée 2). Un premier carbamate acyclique **193** a été essayé pour effectuer la réaction de Heck (entrée 3). Malheureusement, le produit résultant de la réaction s'est décomposé avant que nous ayons eu le temps de le purifier. Un autre carbamate **190** et un amide **195** acyclique ont aussi été essayés (entrée 4 et 5). Les rendements obtenus sont de respectivement 70 % et 46 %, ce qui est plus bas que les équivalents cycliques. Notons que le couplage avec le *N*-(2-iodovinyl)-*N*-phénylacétamide (**195**) donne, en plus du produit désiré, un autre produit de réaction, soit le *N*-phénylacétamide (**194**). Ce produit correspond au précurseur de l'iodoénamide **195**. Nous n'avons malheureusement pas d'hypothèse sur le mécanisme de formation de ce produit. Par contre, il peut être réutilisé pour répéter la synthèse. En considérant la récupération de **194**, le rendement de couplage de Heck entre **195** et l'acrylate de tertbutyle (**83**) passe à 77 %. Ce rendement est

beaucoup plus comparable aux autres essais. Le couplage a été tenté avec la 3-(2-iodohept-1-ényl)oxazolidin-2-one (**196**). Malheureusement, cela n'a pas donné le produit voulu (entrée 6). Le couplage est évidemment plus lent que les autres essais puisque l'iode est plus encombré. En plus, nous avons aussi observé du produit précurseur de l'iodoénamide **196** soit l'oxazolidin-2-one (**186**). Nous n'avons pas d'hypothèse sur le mécanisme de formation de **186**.

Tableau 6.17
Rendements de couplages de différents iodoénamides avec l'acrylate de tertbutyle (**83**)¹

Entrée	Iodoénamide	Produit désiré de couplage de Heck	Rendement
1	 187	 198	88 %
2	 189	 201	75 %
3	 193	 202	0 %
4	 190	 203	70 %
5	 195	 204	46 % (77 %) ²
6	 196	 205	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'acrylate de tertbutyle (**83**), 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de phénanthroline (**57**), 2 équivalents de MgSO₄ avec une concentration d'iodoénamide de 0,5 mol/L dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

² Rendement considérant la récupération de phénylacétamidine (**194**).

Afin de ralentir la réaction secondaire, nous avons tenté d'effectuer le couplage entre **196** et l'acrylate de tertbutyle (**83**) à 55 °C au lieu de 90 °C. Il a été possible

d'observer au CPG-MS une trace de ce qui pourrait être le produit de couplage. Par contre, il n'y a jamais eu assez de produits formés pour pouvoir l'isoler. Même en laissant la réaction chauffer plus d'une semaine, le peu de produits de couplage formé se décomposait pour former de l'oxazolidin-2-one (**186**). En baissant la température, nous avons diminué légèrement la réaction parasite, mais nous avons aussi énormément ralenti le couplage de Heck.

6.2.3 Variation de l'alcène utilisé

Afin d'évaluer la polyvalence de la méthode, nous avons aussi fait varier l'alcène utilisé lors du couplage de Heck. Les conditions réactionnelles correspondent à celles développées durant l'optimisation (Section 6.2.1). Le couplage est effectué entre la 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) et un alcène.

Le premier alcène reporté est celui utilisé lors de l'optimisation soit l'acrylate de tertbutyle (**83**) (Tableau 6.18 entrée 1). Un autre alcène très semblable a été essayé soit l'acrylate de méthyle (**206**) (entrée 2). Étant deux alcènes avec des groupements attracteurs, l'attaque se fait au bout de la liaison double. Ils donnent des rendements de couplage très différents soit 88 % et 48 % respectivement alors que leur structure et leur site réactionnel sont très semblables. La différence majeure entre les deux se situe au niveau de leur point d'ébullition. L'acrylate de tertbutyle (**83**) bout à 121 °C alors que l'acrylate de méthyle (**206**) bout à 80°C. Le premier est donc liquide dans le milieu réactionnel alors que le deuxième est sous forme gazeuse étant donné que la réaction est effectuée à 90°C. Il est beaucoup plus difficile pour un gaz de réagir avec 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) en solution. De plus, il y a peut-être une perte d'alcène au cours de la réaction. C'est probablement pour ces raisons que le rendement est plus faible.

L'acrylonitrile (**208**) a aussi été utilisé comme alcène possédant un groupement attracteur (entrée 3). Elle forme le produit d'addition au bout de la liaison double avec un rendement de 57 %, mais contrairement aux acrylates, deux stéréoisomères

sont obtenus (**209** et **210**). Ces deux isomères sont formés, car le couplage avec l'acrylonitrile (**208**) forme un complexe avec le palladium où la β -H-élimination est plus lente qu'avec un groupement ester [85, 86]. Le ratio entre les deux isomères *E,E* et *E,Z* est de 1,1 : 1.

Le quatrième alcène essayé, avec un groupement légèrement attracteur sur la liaison double, est le styrène (**211**) (entrée 4). Contrairement au couplage avec l'acrylonitrile (**208**), la β -H-élimination avec le produit du couplage au styrène est assez rapide pour éviter l'isomérisation de la liaison double. Ainsi, un seul produit est formé avec un rendement de 70 %.

Par la suite, l'octène (**213**) a été couplé à la 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**). Deux régioisomères sont formés puisqu'il y a deux sites de couplage : les deux positions sur la liaison double. Le carbone interne de la liaison double peut plus facilement développer une charge positive, puisqu'elle est mieux stabilisée par le phénomène d'hyperconjugaison. C'est pourquoi ce site d'attaque sera favorisé par rapport au bout de la liaison double. La sélection est de 3,4 : 1 en faveur du produit **214**. Étant en faible quantité, le produit minoritaire **215** n'a pas pu être caractérisé complètement¹. Lors de la caractérisation du produit **214**, nous avons remarqué un phénomène particulier. Sur le RMN ¹³C, plusieurs pics de carbone semblent dédoublés, mais en plus faible quantité. Par contre, toutes les autres analyses effectuées semblent démontrer que le produit est pur. Nous avons alors émis l'hypothèse que le produit pouvait former des atropisomères. Nous pensons que c'est la liaison carbone-azote à l'extérieur du cycle qui pourrait être plus difficile à tourner et ainsi former ces deux atropisomères. Pour confirmer cette hypothèse, il faudrait effectuer le RMN ¹³C à plus haute température afin de dépasser l'énergie d'activation de rotation de ce lien. Par contre, il n'est pas possible de le faire au sein de notre institution. Nous avons donc décidé de prendre le spectre dans un autre

¹ Il a été tenté de faire une plus grosse quantité de produits, mais il était alors impossible de séparer les deux isomères. De plus, les produits se décomposent lorsqu'ils passent trop de temps dans une colonne chromatographique.

solvant afin de modifier les interactions intermoléculaires de la molécule avec le solvant et ainsi peut-être changer la barrière de rotation de ce lien. Cela aurait comme impact de changer le ratio des pics obtenus sur le spectre de RMN ^{13}C [87]. En changeant le solvant du chloroforme-deutééré au méthanol-deutééré, nous avons pu observer une diminution des pics du deuxième produit (Figure 7.6). Cela vient donc appuyer notre hypothèse. Malheureusement, la qualité des spectres n'est pas excellente, mais peu de produits ont pu être isolés, donc les carbones ont été faits avec très peu de produits.

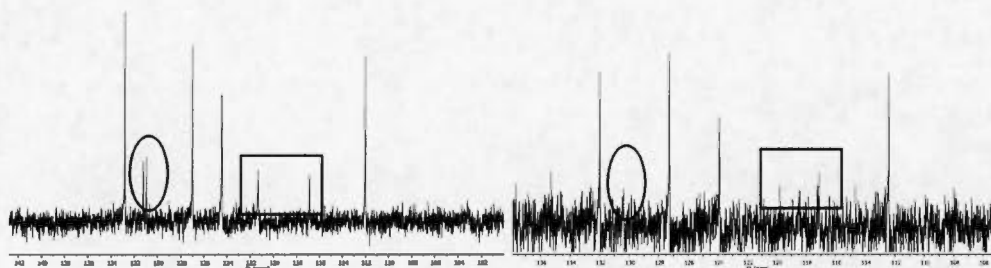
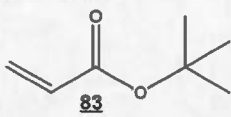
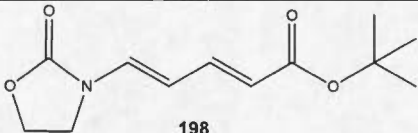
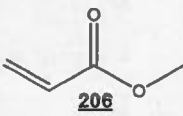
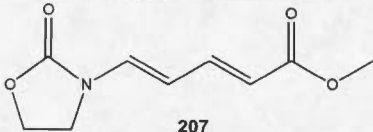
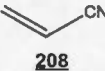
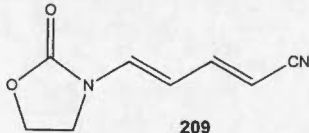
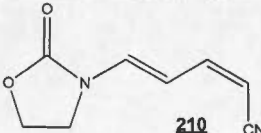
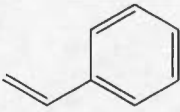
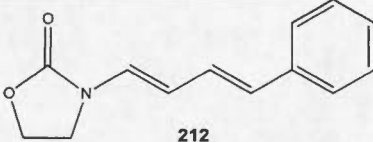
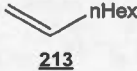
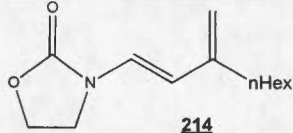
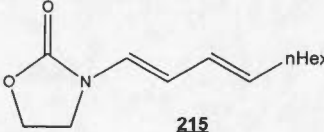
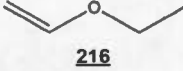
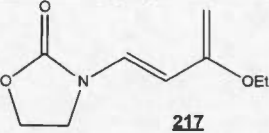
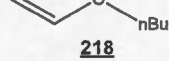
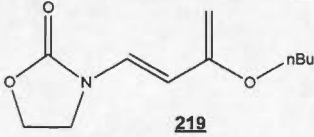
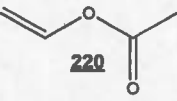
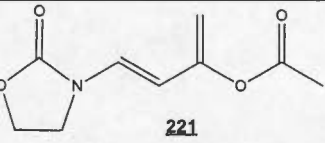


Figure 6.6 Agrandissement entre 100 et 140 ppm du RMN ^{13}C de la molécule **214** dans le CDCl_3 à gauche et dans CD_3OD à droite.

Trois alcènes riches en électrons ont, par la suite, été essayés pour effectuer la réaction de Heck. Dans un premier temps, nous avons tenté le couplage entre la 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) et l'éthylvinyléther (**216**). Aucun produit de couplage n'est obtenu. Nous avons alors pensé que l'alcène utilisé **216** est trop volatil (point d'ébullition : 35°C) et que cela rend le couplage impossible (entrée 6). C'est pourquoi nous avons essayé le n-butylvinyléther (**218**). Son point d'ébullition est de 94°C , soit légèrement au-dessus de la température utilisée lors de la réaction. Encore une fois, aucun produit de couplage n'est observable (entrée 7). Nous avons alors essayé le couplage avec un alcène un peu moins riche, l'acétate de vinyle (**220**), mais cela n'a pas donné plus de résultats (entrée 8).

Tableau 6.18
 Rendements de couplages de Heck du 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**)
 avec différents alcènes¹

Entrée	Alcène	Produit attendu de couplage de Heck	Rendement
1	 83	 198	88 %
2	 206	 207	48 %
3	 208	 209	30 %
		 210	27 %
4	 211	 212	70 %
5	 213	 214	27 % ²
		 215	8 % ²
6	 216	 217	0 %

Entrée	Alcène	Produit attendu de couplage de Heck	Rendement
7	 218	 219	0 %
8	 220	 221	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence de 2 équivalents d'alcènes, 2 équivalents de triéthylamine, 1,1 équivalents de nitrate d'argent, 5 % molaire d'acétate de palladium, 20 % molaire de phénanthroline (**57**), 2 équivalents de MgSO₄ avec une concentration d'3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) de 0,5 mol/L dans le DMSO à 90 °C pendant 24 h.

² Réaction sur 72h au lieu de 24h et ajout d'octène (**213**) à toutes les 24 h.

Nous avons alors pensé que les conditions réactionnelles développées ne convenaient pas au couplage de Heck avec des liaisons doubles riches. Nous avons donc essayé les conditions réactionnelles présentées dans l'article de Xiao sur les couplages avec des alcènes riches [88]. L'essai de comparaison est le couplage du bromobenzène (**222**) avec le butyle vinyle éther (**218**). Étant donné que le produit résultant **223** n'est très stable, il est hydrolysé *in situ* en présence de HCl pour former l'acétophénone (**224**) (Schéma 6.7).

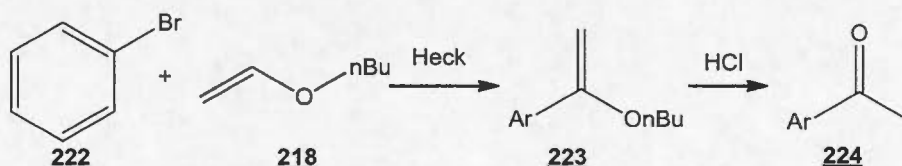
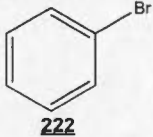
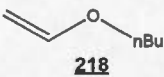
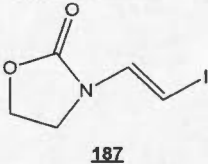
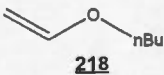
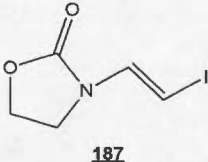
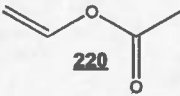
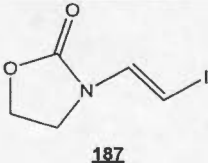
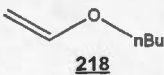
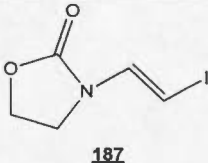
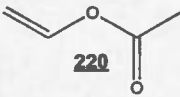


Schéma 6.7 Réaction de Heck avec un alcène riche de Xiao.

Nous avons en premier lieu voulu refaire la réaction de l'article de Xiao avec le bromobenzène (**222**) comme produit de départ. (Tableau 6.19, entrée 1) Le rendement obtenu est excellent et correspond aux résultats attendus. Nous avons ensuite utilisé les mêmes conditions réactionnelles, mais avec le 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**) au lieu du bromobenzène (**222**) comme

substrat de départ (entrée 2). Nous avons aussi essayé de changer l'alcène utilisé pour l'acétate de vinyle (220) (entrée 3). Malgré le fait que la réaction fonctionne très bien avec le bromobenzène (222), dès que nous essayons de transposer les conditions à notre molécule, cela ne fonctionne plus (entrées 2 et 3). Une des différences entre la réaction de l'article et la nôtre est l'halogénure utilisé. Le bromure forme un lien avec le palladium beaucoup moins fort que l'iode. Afin de minimiser cette différence, nous avons ajouté du nitrate d'argent à la réaction. Cela n'a pas donné de meilleur résultat (entrées 4 et 5).

Tableau 6.19
Rendement de couplage de Heck selon les conditions de Xiao¹

Entrée	Réactif	Alcène	Additif	Rendement
1	 222	 218	Aucun	99 %
2	 187	 218	Aucun	0 %
3	 187	 220	Aucun	0 %
4	 187	 218	AgNO ₃	0 %
5	 187	 220	AgNO ₃	0 %

¹ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en présence 2 mmol de réactif, 2,5 % molaire de palladium acétate, 7,5 % molaire de DPPP (**136**), 5 mL de DMF de 1,1 équivalents de nitrate d'argent (s'il y a lieu), 5 équivalents d'alcène et 1,2 équivalents de triéthylamine à 120 °C pendant 40 h.

Nous avons émis une hypothèse pouvant expliquer l'impossibilité d'effectuer la réaction avec une liaison double riche. Elle a déjà été évoquée dans la section sur l'optimisation et permettrait à la fois d'expliquer les résultats de l'optimisation et la difficulté d'effectuer des couplages avec des liaisons qui ne sont pas électrophiles. Le groupement ajouté sur le palladium lors de l'addition oxydante est un énamide. Ce groupement est très riche. Ainsi, même si le palladium perd un iode et devient un

complexe chargé positivement, il est en partie compensé par les électrons de l'énamide. Si le palladium est trop riche même sous forme cationique, il ne voudra pas se coordonner avec une liaison double riche.

6.3 Conclusion

En conclusion, la méthodologie proposée (Chapitre IV) n'a pas permis de synthétiser les diénamides **159**. Nous n'avons pas réussi à effectuer la réaction de Heck sur nos iodoénamides avec une liaison double riche. Ce sont les liaisons doubles riches qui donneraient cette conformation.

Par contre, la synthèse de diénamides **158** s'est effectuée avec succès. Des rendements au-dessus de 70 % et même allant jusqu'à 99 % ont pu être obtenus à partir d'amides ou de carbamates. Plusieurs diénamides différents ont pu être synthétisés autant à partir de composés cycliques qu'acycliques et avec une variété de liaisons doubles.

CHAPITRE VII

CONCLUSION

L'objectif du premier projet était de synthétiser avec une méthode simple, rapide et énantiosélective différentes prolines quaternaires (2). Ce projet avait aussi pour but de démontrer la polyvalence de l'outil de synthèse développé dans notre laboratoire (Chapitre I).

Les différentes étapes prévues pour la synthèse des prolines quaternaires sont 1) la synthèse des amides de départ, 2) une diiodation d'alcyne, 3) un premier couplage au cuivre intramoléculaire permettant la cyclisation, 4) un deuxième couplage au cuivre formant une liaison carbone-oxygène ainsi que 5) un réarrangement de Claisen. Par la suite, une décarbonylation et une oxydation aurait permis d'arriver à la structure voulue 2. Les étapes 2 à 5 font parties de l'outil de synthèse énoncé plus haut.

Malheureusement, il n'a pas été possible de synthétiser des prolines quaternaires (2) à partir de cette méthode même si plusieurs résultats intéressants ont pu être obtenus en cours de synthèse.

Les nombreux problèmes rencontrés complexifiaient énormément la synthèse. Il aurait, par exemple, été possible de conserver tous les produits de synthèse sous azote pour qu'il n'entre jamais en contact avec l'air (utilisation de boîte à gant ou de tube de schlenk). Il aurait aussi été possible de modifier le groupement protecteur

sur l'amide afin de trouver des alternatives permettant de stabiliser la molécule formée. Par contre, il existe déjà de nombreuses synthèses pour la formation des prolines quaternaires. L'intérêt de notre méthode reposait principalement sur la simplicité de celle-ci. En ajoutant ces précautions, nous aurions perdu le seul intérêt de notre synthèse. C'est pourquoi nous avons décidé de rediriger le projet sur une autre cible, les diénamides.

L'objectif de ce nouveau projet était de développer une méthode simple et rapide pour la synthèse des composés **158** (diénamides *E,E*) et des composés **159** (les diénamides ayant une première liaison double de géométrie *E* et une deuxième liaison double terminale) (Figure 7.1).

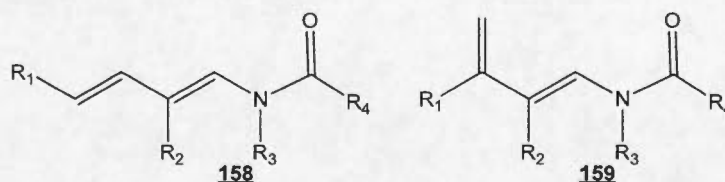


Figure 7.1 Deux types de diénamides visés par notre méthodologie.

La méthode de synthèse proposée comporte trois étapes : i) une diiodation d'un alcyne, ii) un couplage au cuivre C-N pour former des iodoénamides et iii) une réaction de Heck entre ces derniers et avec des alcènes permettront de former des diénamides.

Malheureusement, les diénamides **159** n'ont pas pu être synthétisés efficacement avec la méthode proposée. Par contre, la synthèse de diénamides **158** s'est effectuée avec succès avec de bons à excellents rendements (lorsque $R_2=H$ et que R_1 est électroattracteur). Dix diénamides différents ont pu être synthétisés par cette méthode sans modification au protocole de la réaction de Heck.

La méthode remplit la majorité des objectifs fixés. Elle est très courte, peu dommageable pour l'environnement, facile d'exécution et peut se généraliser sans modifications des conditions réactionnelles. De plus, pour la plupart des substrats,

un seul produit est obtenu. Il n'y a donc pas de mélange de stéréoisomères ou régioisomères à séparer.

La méthode présente, par contre, certaines limitations. Elle ne semble pas fonctionner avec des iodures vinyliques non terminaux. De plus, la liaison double utilisée pour le couplage de Heck doit posséder un groupement attracteur pour la rendre pauvre en électron.

Théoriquement, il est possible de modifier les diénamides pour obtenir ce qu'on veut au bout du diène par la suite. Par exemple, à l'aide du composé **198**, il est possible d'hydrolyser l'ester tertbutylique en acide **225** à l'aide de l'acide trifluoroacétique. Puis, à partir de cet acide, nous pouvons entre autres, le réduire sélectivement en alcool **226** avec un diborane et obtenir ainsi un potentiel groupement partant pour ajouter ce qui nous plait. (Schéma 7.1).

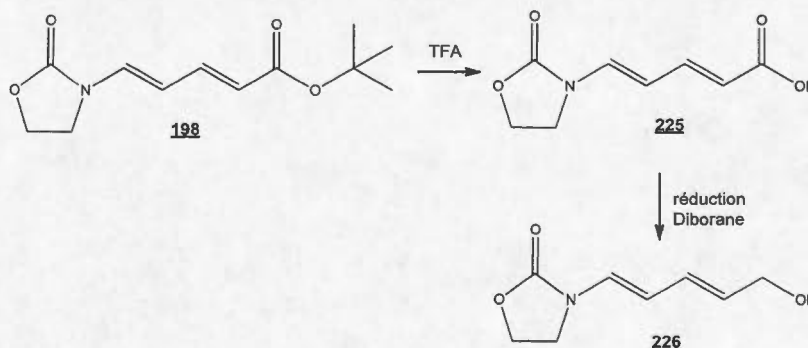


Schéma 7.1 Exemple de réactions sur les diénamides.

Pour la suite, il faudrait étudier plus en détail le couplage avec des alcènes riches pour voir si en modifiant considérablement les conditions réactionnelles, il serait possible d'effectuer ces couplages de Heck. De plus, il serait intéressant de voir si le couplage est possible avec une liaison double non terminale. Finalement, le couplage devrait être essayé avec des alcènes et des iodoénamides plus fonctionnalisés afin d'évaluer la sélectivité de la réaction lorsqu'il y a possibilité de plusieurs sites réactionnels.

CHAPITRE VIII

PARTIE EXPÉRIMENTALE

8.1 Remarques générales

Les substances commercialement disponibles ont été achetées chez Sigma-Aldrich ou VWR et ont été utilisées sans purification. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées en utilisant des plaques d'aluminium recouvertes de 250 μm de gel de silice de la compagnie Silicycle et contenant le révélateur F-254. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, iode solide, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA). Les chromatographies éclair sur colonne ont été effectuées avec de la silice Silicycle 230-400 mesh (40-63 microns) et l'élution a été effectuée avec des solvants préalablement distillés.

Tous les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été effectués avec un appareil Varian de 200 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux de RMN ^1H a été décrite par les abréviations suivantes : s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), td (triplet de doublet), tt (triplet de triplet), q (quadruplet), quint. (quintuplet) et m (multiplet).

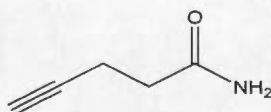
Les spectres infrarouges (IR) des liquides et des solides ont été obtenus en utilisant un spectrophotomètre FTIR Thermo is10. Les liquides et les solides sont déposés directement sur la pointe en diamant de l'appareil. Les bandes d'absorption ont été exprimées en cm^{-1} . L'intensité des signaux en IR a été décrite par les abréviations suivantes : i (intense), m (moyen) et f (faible).

Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés sur un système de chromatographie liquide à haute pression 1200 (CLHP) en utilisant un détecteur TOF 6210 de la compagnie Agilent Technologies.

Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil Electrothermal IA9100 et n'ont pas été corrigés.

8.2 Modes opératoires

Pent-4-ynamide (**62**)



Dans un ballon de 100 mL, ajouter 250 mg (2,5 mmol) d'acide pent-4-ynoïque (**64**) avec 2,5 mL de CH_2Cl_2 . Surmonter le ballon d'une colonne de refroidissement fermé d'un septum. Mettre le ballon dans un bain Dewar et ajuster la température à $-18\text{ }^\circ\text{C}$ avec un mélange glace/sel (3 :1). Ajouter 25 μL (0,33 mmol) de DMF puis 233 μL (2,7 mmol) de chlorure d'oxalyle (**69**). Agiter pendant 25 minutes à $-18\text{ }^\circ\text{C}$ puis changer le mélange glace/sel pour juste de la glace. Agiter 40 minutes à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Enlever la glace puis agiter 1 h 30 supplémentaire à TP. Transférer le mélange réactionnel dans une ampoule à addition (faire attention : le chlorure de pent-4-ynoyle formé est volatil). Dans un autre ballon de 100 mL, mettre 10 mL d'hydroxyde d'ammonium. Mettre ce ballon à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Ajouter le mélange réactionnel goutte à goutte

sur l'hydroxyde d'ammonium sur une durée de 15 minutes. Agiter pendant 15 minutes supplémentaires à 0 °C puis agiter 1 h 30 à TP. Concentrer sous vide pour enlever le DCM présent. Transférer dans une ampoule à extraction. Ajouter 20 mL de NaCl_(sat.). Extraire 7 fois avec des portions de 20 mL d'acétate d'éthyle. Sécher sur MgSO₄, filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit obtenu est un solide blanc.

90 % (223 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 107,9-108,7 °C

RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃), J (Hz) : 1,57-1,59 (H₂O), 2,02 (1H, t, J=2,7, CC-H) 2,42-2,54 (4H, m, CH₂-CH₂), 5,51 (sl, NH₂)

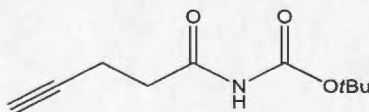
RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 14,6 (O=C-CH₂-CH₂), 34,6 (O=C-CH₂), 69,4 (CH), 82,8 (CH-C), 173,3 (C=O)

IR (pur), ν (cm⁻¹): 3336 et 3154 (i, NH₂), 2971 et 2922 (m, CH aliphatiques), 1633 (i, C=O amide)

SMHR (C₅H₇NO) : masse calculée = 97,0527 et masse trouvée = 97,0528

(déviation = -0,21 ppm)

N-(*tert*-butoxycarbonyl)pent-4-ynamide (**63**)



S'assurer de placer toute la verrerie utilisée à l'étuve (environ 80 °C) pendant au moins une nuit. Dans un ballon de 100 mL, placer 100 mg (1,0 mmol) de pent-4-ynamide (**62**) et 3,5 mL de DCE. Agiter pour former une suspension. Surmonter d'une colonne de refroidissement et fermer avec un septum. Buller du N₂ dans la solution pendant 5 minutes. Maintenir sous azote. Mettre la réaction à 0°C. Ajouter 136 µL (1,6 mmol) de chlorure d'oxalyle (**69**) et laisser agiter 15 minutes. Chauffer à reflux pendant 4h. Laisser revenir à TP puis mettre à 0 °C. Solubiliser 306 µL

(3,1 mmol) de tert-butanol dans 306 μ L de DCE. Ajouter la solution au mélange réactionnel. Agiter à TP pendant une nuit. Transférer dans une ampoule à extraction. Ajouter 25 mL de $\text{NaHCO}_3(\text{sat.})$. Extraire 5 fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique avec du Na_2SO_4 , filtrer par gravité puis concentrer sous vide pour obtenir un solide brun. Solubiliser ce solide dans l'hexane bouillant et filtrer sous vide. Rincer avec de l'hexane à chaud. Concentrer le filtrat pour obtenir le N-(*tert*-butoxycarbonyl)pent-4-ynamide (**63**) sous forme de solide blanc.

56 % (117 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 116,7-117,7 °C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,49 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,97 (1H, t, J= 2,7, CHCCH_2), 2,53 (2H, td, J=2,6 et 7,5 CHCCH_2), 3,02 (2H, t, J=7,3 $\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$), 7,24 (1H, sl, NH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CD_3OD) : 13,0 (CHCCH_2), 26,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35,1 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 68,6 (CHCCH_2), 81,5 (CHCCH_2), 82,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 150,9 ($\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$), 172,5 ($\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3282 (i C-H alcyrique), 3214 et 3145 (i, N-H), 2925 (m, C-H aliphatique), 2123 (f, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1750 et 1686 (i, $\text{C}=\text{O}$)

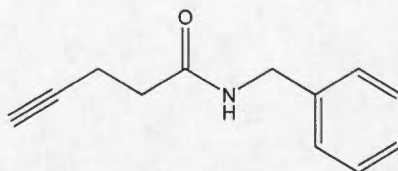
SMHR ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$) : masse calculée = 197,1066 et masse trouvée = 197,1052 (déviation = 7,02 ppm)

Procédure générale pour la préparation de pent-4-ynamide (**60** et **61**)

Dans un ballon de 15 mL, placer 102 mg (1,04 mmol) d'acide pent-4-ynoïque (**64**) et un agitateur magnétique. Refroidir à 0 °C. Ajouter 238 mg (1,14 mmol) de DCC et 7 mg (0,05 mmol) de DMAP. Ajouter ensuite 2 mL de CH_2Cl_2 et agiter pendant 5 minutes. Ajouter 1,14 mmol d'amine, laisser agiter 5 minutes puis revenir à TP. Laisser agiter pendant 22h. Filtrer le mélange réactionnel sur Buchner et laver avec du CH_2Cl_2 . Évaporer le filtrat. Purifier le produit par colonne chromatographique

éclair avec comme éluant, un gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexanes de 10 à 30 %.

N-benzylpent-4-ynamide (**60**)



80 % (156 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 64,5-66,0 °C

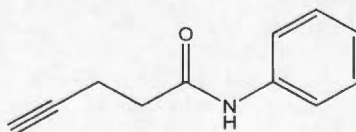
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,6 (H_2O), 1,99 (1H, t, $J=2,5$, CHCCH_2), 2,39-2,61 (4H, m, $\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$), 4,46 (2H, d, $J=5,9$, NHCH_2Ar), 5,93 (1H, sl, NH), 7,23-7,48 (5H, m, Ar)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 15,0 (CHCCH_2), 35,2 ($\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$), 43,6 (CH_2Ar), 69,3 (CHCCH_2), 83,0 (CHCCH_2), 127,4 (C para Ar), 127,7 (C en ortho Ar) et 128,6 (C en méta Ar) 138,1 (C quaternaire Ar), 171,0 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3275 (i, NH), 3032 et 3065 (m, C-H aromatique), 2924 (m, C-H aliphatique), 1627 ($\text{C}=\text{O}$ amide)

SMHR ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$) : masse calculée = 187,1002 et masse trouvée = 187,0997 (déviation = 2,45 ppm)

N-phenylpent-4-ynamide (**61**)



87 % (157 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 125,5-127,0 °C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 2,04 (1H, s, CHCCH_2), 2,55-2,64 (4H, m, $\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$), 7,10 (1H, t, J=7,2, H en para sur Ar), 7,30 (2H, t, J=7,2, H en méta sur Ar), 7,50 (2H, d, J=7,3, H en ortho sur Ar), 7,73 (1H, sl, NH)

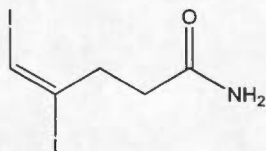
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 14,8 (CHCCH_2), 36,3 ($\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$), 69,7 (CHCCH_2), 82,7 (CHCCH_2), 119,9 (C en ortho sur Ar), 124,4 (C en para sur Ar), 129,0 (C en méta sur Ar), 137,5 (C quaternaire sur Ar), 169,1 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3277 (i, NH), 3047, 3094, 3144 et 3203 (m, CH aromatique), 2926 (m, CH aliphatique), 1662 (i, $\text{C}=\text{O}$ amide)

SMHR ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$) : masse calculée = 173,0849 et masse trouvée = 173,0841 (déviation = 4,84 ppm)

Procédure générale pour la préparation de 4,5-diiodopent-4-énamide (**24** R''=Ph et H)

Dans une éprouvette vissable, ajouter 0,407 mmol de pent-4-ynamide (**61** ou **62**), 111 mg (0,427 mmol) de bromure de magnésium étherate, 191 mg (1,22 mmol) d'iodure de sodium, 131 mg (0,488 mmol) d'iode ainsi que 2 mL de dichlorométhane. Recouvrir l'éprouvette de papier d'aluminium afin que la réaction soit à l'abri de la lumière. Laisser agiter à TP pendant 24h. Verser le contenu dans une ampoule à extraction et ajouter 30 mL de Na_2SO_3 10 %. Extraire 3 fois avec 30 mL d'éther. Combiner les fractions organiques. Laver les phases organiques avec 30 mL de NaCl_{sat} . Sécher sur MgSO_4 , filtrer par gravité et concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique éclair avec un éluant de 50 % acétate d'éthyle dans l'hexanes.

4,5-diiodopent-4-énamide (**24** R''=H)

77 % (112 mg)

Solide blanc

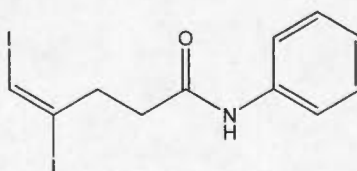
Point de fusion : Décompose (153°C)

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,57 (H_2O), 2,40-2,48 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2,83-2,91 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 5,42 (2H, sl, NH_2), 6,92 (1H, s, $\text{Cl}=\text{CHI}$)

RMN ^{13}C , δ (ppm, acétone- d_6): 33,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 41,0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 80,4 ($\text{Cl}=\text{CHI}$), 102,1 ($\text{Cl}=\text{CHI}$), 171,6 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3195 et 3393 (i, NH_2), 3065 (m, CH alcénique), 2770, 2833 et 2923 (m, CH aliphatique) 1611 et 1645 (i, $\text{C}=\text{O}$ amide)

SMHR ($\text{C}_5\text{H}_7\text{NOI}_2$) : masse calculée = 350,8608 et masse trouvée = 350,8617 (déviation = -2,61 ppm)

4,5-diiodo N-phénylpent-4-énamide (**24** R''=Ph)

61 % (106 mg)

Solide beige

Point de fusion : Décompose (160°C)

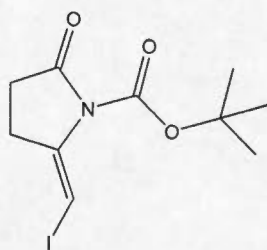
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,56 (H_2O), 2,54-2,68 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2,92-3,02 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 6,95 (1H, s, $\text{Cl}=\text{CHI}$), 7,08-7,54 (5H, m, Ar-H)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 33,8 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}}$), 40,8 ($\underline{\text{CH}_2\text{C=O}}$), 81,1 ($\underline{\text{Cl=CHI}}$), 101,0 ($\underline{\text{Cl=CHI}}$), 119,9 (C en ortho sur Ar), 124,5 (C en para sur Ar), 129,0 (C en méta sur Ar), 137,5 (C quaternaire sur Ar), 168,4 ($\underline{\text{C=O}}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3303 (i, NH), 3060 (m, CH aromatique), 2922 et 2856 (m, CH aliphatique), 1649 (i, C=O amide)

SMHR ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOI}_2$) : masse calculée = 426,8933 et masse trouvée = 426,893 (déviaton = 0,77 ppm)

2-(iodométhylène)-N-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-5-one (**75**)



Dans une éprouvette vissable, ajouter 117 mg (0,591 mmol) de N-(*tert*-butoxycarbonyl)pent-4-ynamide (**63**), 150 mg (1,77 mmol) d'iodure de sodium, 183 mg (0,709 mmol) d'iode ainsi que 5 mL de dichlorométhane. Recouvrir l'éprouvette de papier d'aluminium afin que la réaction soit à l'abri de la lumière. Laisser agiter à TP pendant 24h. Verser le contenu dans une ampoule à extraction et ajouter 30 mL de Na_2SO_3 10 %. Extraire 3 fois avec 30 mL d'éther. Combiner les fractions organiques. Laver les phases organiques avec 30 mL de NaCl_{sat} . Sécher sur MgSO_4 , filtrer par gravité et concentrer sous vide. Transférer le solide obtenu dans une éprouvette vissable. Ajouter 385 mg (1,18 mmol) de carbonate de césium, 16 mg (0,09 mmol) d'iodure de cuivre et 6 mL de toluène. Buller de l'azote dans le mélange réactionnel pendant 5 minutes. Chauffer à 80 °C pendant 24 h. Filtrer sur Buchner avec du CH_2Cl_2 . Concentrer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique avec un éluant de 10 % acétate d'éthyle dans l'hexanes.

50 % (95 mg)

Solide blanc

Point de fusion : Décompose (80°C)

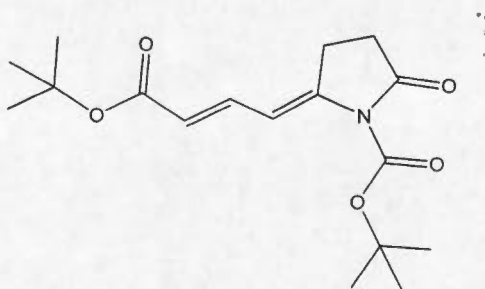
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,56 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 2,54-2,76 (4H, m, CH_2CH_2), 6,57 (1H, t, J= 2,0, CHI)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 27,9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 28,5 ($\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29,8 ($\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$), 60,2 (CHI), 84,8 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 141,2 et 149,4 ($\text{NC}(=\text{O})\text{O}$ et $\text{C}=\text{CHI}$), 174,2 ($\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3120 (m, CH alcénique), 2928 (m, CH aliphatique), 1765 et 1728 (i, C=O carbamate)

SMHR ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3$) : non disponible, le produit n'est pas stable assez longtemps

2-(4-tert-butoxy-4-oxobut-2-énylidène)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylate de tertbutyle
(**227**)



Dans une éprouvette vissable, ajouter 21 mg (0,065 mmol) de 2-(iodométhylène)-N-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-5-one (**75**), 19 μL (0,13 mmol) d'acrylate de tertbutyle (**83**), 20,1 mg (0,072 mmol) de carbonate d'argent, 17,6 μL (0,130 mmol) de triéthylamine et 1 mL de toluène. Buller de l'azote dans le mélange réactionnel pendant 5 minutes. Ajouter par la suite 2,2 mg (0,0065 mmol) d'acétate de palladium. Rebuller de l'azote pendant 5 minutes. Chauffer le mélange réactionnel pendant 48h à 80°C. Transférer dans une ampoule à extraction. Ajouter 30 mL d'éther diéthylique et 30 mL d'une solution 10 % de bicarbonate de sodium. Extraire 3 fois la phase aqueuse avec 30 mL d'éther. Laver ensuite la phase organique avec

du NaCl_{sat} . Sécher la phase organique avec du sulfate de magnésium, filtrer par gravité et concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique avec un gradient d'élution de 10 à 30 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes.

25 % (19,4 mg)

Huile jaune

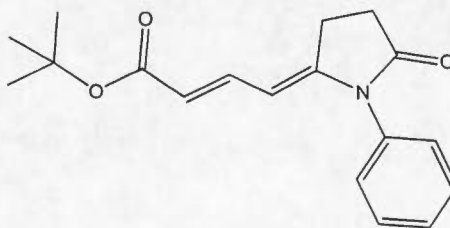
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,49 (9H, s, $\text{CHC(=O)OC(CH}_3)_3$), 1,58 (9H, s, $\text{NC(=O)OC(CH}_3)_3$), 2,56-2,64 (2H, m, CH_2), 2,88-2,96 (2H, m, CH_2), 5,78 (1H, d, $J=14,3$, CHC=O), 6,51 (1H, d, $J=12,4$, CHCCH_2), 7,35 (1H, dd, $J=12,4$ et $14,4$, CHCHCH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 21,9 ($\text{C(=O)CH}_2\text{CH}_2$), 27,9 ($\text{NC(=O)OC(CH}_3)_3$), 28,2 ($\text{CHC(=O)OC(CH}_3)_3$), 29,2 (C(=O)CH_2), 80,2 ($\text{C(CH}_3)_3$), 85,0 ($\text{C(CH}_3)_3$), 107,4 (CHCCH_2), 121,1 (CHC=O), 138,4 (CHCCH_2), 144,1 (CHCHCH), 149,0 ($\text{NC(=O)OC(CH}_3)_3$), 166,7 ($\text{CHC(=O)OC(CH}_3)_3$), 173,5 (NC(=O)CH_2)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 2933 et 2979 (m, CH aliphatique), 1736 et 1767 (i, C=O carbamate et ester), 1619 (i, C=O amide)

SMHR ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5$) : masse calculée = 323,1737 et masse trouvée = 323,1733 (déviaton = 1,45 ppm)

4-(5-oxo-N-phénylpyrrolidin-2-ylidène)but-2-énoate de tertbutyle (**84**)



Dans une éprouvette vissable, mettre 61,3 mg (0,144 mmol) de 4,5-diiodo-N-phénylpent-4-énamide (**24** $\text{R}''=\text{Ph}$), 114 mg (0,349 mmol) de carbonate de césium, 5,2 mg (0,026 mmol) d'iodure de cuivre et 2 mL de toluène. Buller de l'azote dans le mélange réactionnel pendant 5 minutes. Chauffer à 80 °C pendant 24h. Laisser le

mélange revenir à TP. Ajouter 52 μL (0,35 mmol) d'acrylate de tertbutyle (**83**), 53,4 mg (0,193 mmol) de carbonate d'argent et 47 μL (0,35 mmol) de triéthylamine. Buller de l'azote dans le mélange réactionnel pendant 5 minutes. Ajouter 4,4 mg (0,018 mmol) d'acétate de palladium et rebuller de l'azote pendant 5 minutes. Chauffer à 80 °C pendant 7 jours. Transférer dans une ampoule à extraction. Ajouter 30 mL d'éther diéthylique et 30 mL d'une solution 10 % de bicarbonate de sodium. Extraire 3 fois la phase aqueuse avec 30 mL d'éther. Laver ensuite la phase organique avec du chlorure de sodium saturé. Sécher la phase organique avec du sulfate de magnésium, filtrer par gravité et concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique avec un gradient d'élution de 10 à 30 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes.

24 % (10,3 mg)

Solide jaune

Point de fusion : 115,1-116,0 °C

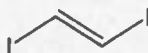
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,46 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 2,73-2,81 (2H, m, CH_2), 3,06-3,14 (2H, m, CH_2), 5,34 (1H, dt, J=1,9 et 12,1, CHCCH_2), 5,55 (1H, d, J=15,1, CHC=O), 7,13-7,55 (6H, m, CHCHCH et Ar-H)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 22,4 ($\text{C(=O)CH}_2\text{CH}_2$), 28,18 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 28,9 (C(=O)CH_2), 79,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 101,5 (CHCCH_2), 119,0 (CHC=O), 127,7 (C en ortho sur Ar), 128,8 (C en para sur Ar), 129,8 (C en méta sur Ar), 138,5 (CHCCH_2), 151,1 (CHCHCH), 166,9 ($\text{NC(=O)OC}(\text{CH}_3)_3$), 175,6 (NC(=O)CH_2)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3053 (m, CH aromatique), 2937 et 2963 (m, CH aliphatique), 1698 (i, C=O ester), 1618 (i, C=O amide)

SMHR ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$) : masse calculée = 299,1521 et masse trouvée = 299,1521 (déviation = -0,27 ppm)

1,2-diiodoéthène (**17**)



Activer 42 g d'alumine (414 mmol, Al_2O_3 Brockman I basique) en la mettant au four à 200 °C pendant une fin de semaine. Dans un ballon de 1 L, placer 30 g (118 mmol) d'iode, l'alumine activée et 500 mL d'hexanes. Buller de l'acétylène préalablement séché en la faisant passer dans un tube contenant du sulfate de calcium anhydre (Drierite) dans la solution pendant 1 h. Répéter le bullage deux fois par jour (matin et soir) pendant 4 jours. Après le dernier bullage, laisser agiter 18h puis filtrer par gravité pour enlever l'alumine. Concentrer sous vide. Transférer dans une ampoule à extraction avec un mélange 50/50 acétate d'éthyle/hexanes. Ajouter 200 mL d'une solution de sulfite de sodium 10 %. Extraire une première fois. Extraire une deuxième fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Combiner les phases organiques. Sécher sur sulfate de magnésium, filtrer par gravité. Concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique avec l'hexanes comme éluant.

41 % (13,54 g)

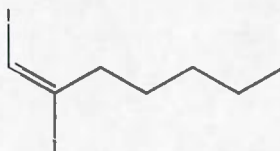
Solide blanc

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3): 7,10 (2H, s)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 80,3

Ces données sont conformes à ce qui est présent dans la littérature [23]

1,2-diiodoheptène (**181**)



Dans un ballon, ajouter 2 mL (15,3 mmol) d'heptyne, 147 mg (0,77 mmol) d'iodure de cuivre, 4711 mg (18,6 mmol) d'iode et 20 mL d'acétonitrile. Surmonter le ballon d'une colonne de refroidissement et chauffer à reflux pendant 5 h. Transférer dans une ampoule à extraction. Ajouter 30 mL de $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq})$ 10 % et extraire 3 fois avec de l'hexanes. Laver les phases organiques avec du $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$. Sécher sur CaCl_2 , filtrer par gravité et concentrer sous vide. Le produit est utilisé tel quel.

85 % (4,57 g)

Huile jaune

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 0,92 (3H, t, $J=6,8$, CH_3), 1,29-1,36 (4H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,54 (2H, quint, $J=7,1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}=\text{CHI}$), 2,50 (2H, t, $J=7,2$, $\text{CH}_2\text{Cl}=\text{CHI}$), 6,8 (1H, s, CHI)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 14,0 (CH_3), 22,5 (CH_3CH_2), 27,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}=\text{CHI}$), 44,6 ($\text{CH}_2\text{Cl}=\text{CHI}$), 78,8 (CHI), 104,4 ($\text{Cl}=\text{CHI}$)

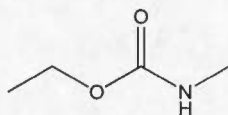
IR (pur), ν (cm^{-1}): 3072 (m, C-H alcénique), 2950-2855 (m, CH aliphatique)

Ces données sont conformes à ce qui est présent dans la littérature [89].

Procédure générale pour la formation de carbamate (**183** et **185**)

Dans un ballon, mélanger 10,04 mmol d'amine et 1,4 mL (10,04 mmol) de triéthylamine. Dans un autre ballon, diluer 0,96 mL (10,04 mmol) de chloroformiate d'éthyle dans 25 mL de DCM et le refroidir à 0 °C dans la glace. Ajouter le mélange d'amines au chlorure. Agiter le mélange réactionnel à TP pendant une nuit. Transférer dans une ampoule à extraire et laver le mélange réactionnel avec trois portions de 15 mL d'une solution de NaCl saturée. Sécher sur MgSO_4 , filtrer par gravité puis concentrer sous vide. Le produit est utilisé sans aucune autre purification.

Éthyl méthylcarbamate (**183**)



75 % (780 mg)

Liquide incolore

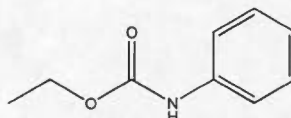
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,21 (3H, t, $J=7,0$, CH_3CH_2), 2,76 (3H, d, $J=5,1$, NCH_3), 4,9 (2H, q, $J=7,1$, CH_3CH_2), 4,67 (1H, sl, NH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 14,3 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 27,3 ($\underline{\text{CH}_3\text{N}}$), 60,8 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2}$), 157,3 ($\underline{\text{C=O}}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3342 (i, N-H), 2932-2980 (m, CH aliphatique), 1694 (i, C=O)

SMHR ($\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$): masse calculée = 103,0633 et masse trouvée = 103,0637
(déviaton = 3,33 ppm)

Éthyl phénylcarbamate (**185**)



49 % (1,11 g)

Liquide incolore

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,30 (3H, t, J=7,1, $\underline{\text{CH}_3}$), 4,24 (2H, q, J=7,1, $\underline{\text{CH}_2}$), 7,06 (1H, tt, J=1,1 et 7,4, H en para sur Ar), 7,24-7,34 (2H, m, H en méta sur Ar), 7,40 (1H, sl, $\underline{\text{NH}}$), 7,45-7,50 (2H, m, H en ortho sur Ar)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 14,5 ($\underline{\text{CH}_3}$), 61,2 ($\underline{\text{CH}_2}$), 119,0, 123,3 et 128,9 (C en ortho, méta et para sur Ar), 138,3 (C quaternaire sur Ar), 154,2 ($\underline{\text{C=O}}$)

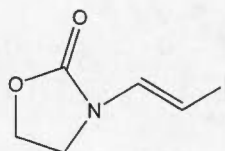
IR (pur), ν (cm^{-1}): 3316 (l, NH), 3062-3129 (m, CH aromatique), 2908-2983 (m, CH aliphatique), 1701 (i, C=O carbamate)

SMHR ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$): masse calculée = 169,079 et masse trouvée = 169,0799
(déviaton = 5,32 ppm)

Procédure générale pour la formation d'iodoénamide (**187**, **189**, **190**, **193** et **195**)

Dans une éprouvette vissable, mettre 2,3 mmol d'amide, 532 mg (1,9 mmol) de 1,2-diiodoéthène (**17**), 73,5 mg (0,38 mmol) d'iodure de cuivre, 1485 mg (4,6 mmol) de carbonate de césium, 123 μ L (1,14 mmol) de DMEDA (**44**) et 1,9 mL de 1,4-dioxane. Buller du $N_{2(g)}$ pendant 2 minutes dans la solution. Agiter dans un bain d'huile préalablement chauffée à 90 °C jusqu'à complétion de la réaction. Filtrer sur Buchner en rinçant avec du dichlorométhane. Concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique avec un gradient d'élution de 25 à 50 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes.

3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**)



76 % (345 mg)

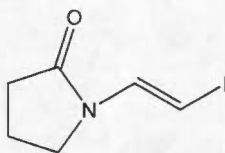
Solide blanc

RMN 1H , δ (ppm, $CDCl_3$) J (Hz): 1,53 (H_2O), 3,67-3,74 (2H, m, CH_2N), 4,39-4,47 (2H, m, CH_2O), 5,19 (1H, d, $J=14,0$, NCH), 7,31 (1H, d, $J=14,1$, CHI)

RMN ^{13}C , δ (ppm, $CDCl_3$): 41,8 (CH_2N), 52,7 (OCH_2), 62,2 (CHI), 134,4 (NCH), 154,0 ($C=O$)

Ces données sont conformes à ce qui est présent dans la littérature [23]

1-(2-iodovinyl)pyrrolidin-2-one (**189**)



68 % (306 mg)

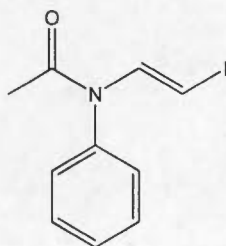
Solide blanc

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3) J (Hz): 2,11 (2H, quint, $J=7,6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,46 (2H, t, $J=7,6$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$), 3,51 (2H, t, $J=7,6$, CH_2N), 5,37 (1H, d, $J=13,8$, NCH), 7,58 (1H, d, $J=14,0$, CHI)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 17,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30,5 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 44,2 (CH_2N), 54,9 (CHI), 134,4 (NCH), 172,0 ($\text{C}=\text{O}$)

Ces données sont conformes à ce qui est présent dans la littérature [23]

N-(2-iodovinyl)-*N*-phénylacétamide (**195**)



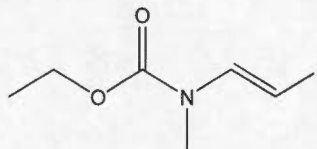
57 % (311 mg)

Solide blanc

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3) J (Hz): 1,84 (3H, s, CH_3), 4,79 (1H, d, $J=14,5$, CHI), 7,14-7,21 (2H, m, H en ortho sur Ar), 7,39-7,54 (3H, m, H en méta et para sur Ar), 8,14 (1H, dl, $J=14,4$, NCH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 22,8 (CH_3), 58,0 (CHI), 128,6 (C en ortho sur Ar), 129,2 (C en para sur Ar), 130,3 (C en méta sur Ar), 138,4 (C quaternaire sur Ar), 167,8 ($\text{C}=\text{O}$)

Ces données sont conformes à ce qui est présent dans la littérature [23]

2-iodovinyl(méthyl)carbamate d'éthyle (**190**)

19 % (112 mg)

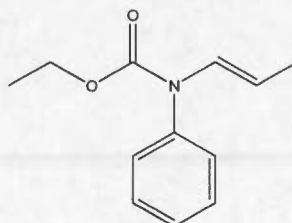
Liquide incolore

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,26 (H_2O), 1,30 (3H, t, $J=7,3$, CH_3CH_2), 3,03 (3H, s, CH_3N), 4,22 (2H, q, $J=7,2$, CH_3CH_2), 5,17 (1H, d, $J=12,6$, CHI), 7,62 (1H, m, $J=12,8$, NCH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 14,6 (CH_3CH_2), 30,4 (CH_3N), 50,2 (CHI), 62,7 (CH_3CH_2), 138,7 (NCH), 153,0 (C=O)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3099 (m, C-H alcénique), 2974-2989 (m, C-H aliphatique), 1697 (C=O)

SMHR ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{I}$) : masse calculée = 254,977 et masse trouvée = 254,9756 (déviaton = 5,38 ppm)

2-iodovinyl(phényl)carbamate d'éthyle (**193**)

39 % (886 mg)

Liquide incolore

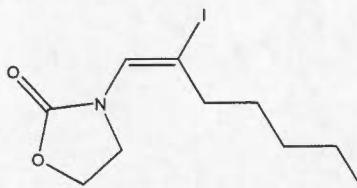
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,26 (3H, t, $J=7,1$, CH_3), 4,24 (2H, q, $J=7,1$, CH_2), 4,78 (1H, d, $J=13,8$, CHI), 7,19-7,25 (2H, m, H sur Ar), 7,39-7,54 (3H, m, H sur Ar), 7,88 (1H, d, $J=13,7$, CHCHI)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 14,4 ($\underline{\text{CH}_3}$), 54,5 ($\underline{\text{CHI}}$), 62,9 ($\underline{\text{CH}_2}$), 128,4 (C en para sur Ar), 128,5 (C en ortho sur Ar), 129,7 (C en méta sur Ar), 137,1 (C quaternaire sur Ar), 139,4 ($\underline{\text{CHCHI}}$), 152,7 ($\underline{\text{C=O}}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3081 (m, CH aromatique), 2980 (m, CH aliphatique), 1713 (i, C=O carbamate), 1295 (i, C-O)

SMHR ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{I}$) : masse calculée = 316,9913 et masse trouvée = 316,9902 (déviation = -3,39 ppm)

3-(2-iodohept-1-ényl)oxazolidin-2-one (**196**)



Dans une éprouvette vissable, mettre 1,49 mmol d'oxazolidin-2-one, 435 mg (1,2 mmol) de 1,2-diiodoheptène (**181**), 49,1 mg (0,25 mmol) d'iodure de cuivre, 975 mg (3,0 mmol) de carbonate de césium, 80 μL (0,74 mmol) de DMEDA (**44**) et 1,3 mL de 1,4-dioxane. Buller du $\text{N}_2(\text{g})$ pendant 2 minutes dans la solution. Agiter dans un bain d'huile préalablement chauffée à 90 °C pendant 2 h. Filtrer sur Buchner en rinçant avec du dichlorométhane. Concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique avec un gradient d'élution de 5 à 10 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes.

57 % (218 mg)

Huile jaune

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 0,91 (3H, t, J=6,7, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 1,26-1,40 (4H, m, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 1,49-1,63 (2H, m, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 2,18 (acétone), 2,43 (2H, t, CHCICH_2), 3,85-3,92 (2H, m, $\underline{\text{CH}_2}\text{N}$), 4,38-4,46 (2H, m, $\underline{\text{CH}_2}\text{O}$), 6,80 (1H, s, NCHCICH_2)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 14,0 (CH_2CH_3), 22,4 (CH_2CH_3), 29,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37,6 (CHClCH_2), 45,7 (CH_2N), 62,4 (CH_2O), 94,0 (CHCl), 129,8 (CHCl), 155,9 (C=O)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3072 (f, C-H alcénique), 2857-2955 (m, C-H aliphatique), 1794 (i, C=O carbamate)

SMHR ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2$) : masse calculée = 309,0226 et masse trouvée = 309,0244 (déviation = 5,76 ppm)

Procédure générale pour la formation de diénamides (198, 201, 203, 204, 207, 209, 210, 212 et 214)

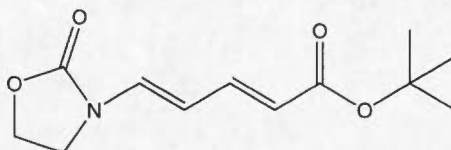
Dans une éprouvette vissable, ajouter 0,314 mmol d'iodoénamide, 0,628 mmol d'alcène, 85 μL (0,628 mmol) de triéthylamine, 60 mg (0,345 mmol) de nitrate d'argent, 11,5 mg (0,063 mmol) de phénanthroline (57), 82 mg (0,628 mmol) de sulfate de magnésium et 650 μL de DMSO. Buller du $\text{N}_{2(\text{g})}$ dans le mélange réactionnel pendant 2 minutes. Ajouter 3,7 mg (0,016 mmol) d'acétate de palladium et rebuller du $\text{N}_{2(\text{g})}$ dans le mélange pendant 2 minutes. Laisser agiter dans un bain d'huile préalablement chauffée à 90 °C jusqu'à disparition du produit de départ. Filtrer sur Buchner avec du CH_2Cl_2 . Concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique avec un gradient d'élution de 10 à 30 % d'acétate d'éthyle dans l'hexanes.

Procédure générale pour l'obtention de rendement CPG-MS

À l'aide du produit isolé, déterminer le ratio d'intensité entre les aires sous la courbe du produit à analyser et du standard. Pour ce faire, essayer au moins trois proportions différentes de produits versus le standard. Les quantités indiquées par la suite sont pour des essais sur environ 0,130 mmol de produit final attendu. Préparer une solution de 0,5 mol/L de 1-vinylpyrrolidin-2-one dans le méthanol. Après la concentration sous vide de la réaction, transférer le mélange réactionnel dans une

fiolle graduée et compléter le volume à 5 mL avec du méthanol. Remettre dans le ballon réactionnel pour bien agiter. Dans le contenant d'injection du CPG-MS, mettre 25 μ L de la solution de standard et 250 μ L de la solution du brut de réaction. Compléter jusqu'au trois-quarts avec du méthanol. Injecter et calculer la quantité de produit obtenu en tenant en compte de la concentration réelle de la solution de standard, des pourcentages d'aire sous la courbe obtenus lors de l'injection et du ratio d'intensité entre le standard et le produit analysé.

5-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (**198**)



88% (67 mg)

Solide blanc

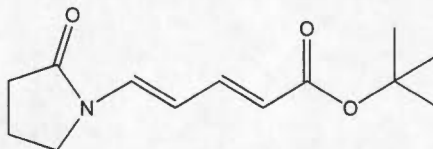
Point de fusion : 111,2-113,4°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,78 (t, 2H, $\text{J}=7,9$, CH_2N), 4,48 (t, 2H, $\text{J}=8$, OCH_2), 5,55 (dd, 1H, $\text{J}=11,5$ et $14,0$, NCHCH), 5,71 (d, 1H, $\text{J}=15,8$, CHC=O), 7,15 (d, 1H, $\text{J}=11,6$, NCH), 7,19 (dd, 1H, $\text{J}=14,1$ et $15,8$, CHCHC=O)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 28,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 42,3 (CH_2N), 62,1 (OCH_2), 80,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 108,6 (NCHCH), 120,6 (CHC=O), 132,5 (NCH), 141,3 (CHCHC=O), 154,7 (OC(=O)N), 166,3 ($\text{C(=O)OC}(\text{CH}_3)_3$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3027-3061 (m, CH alcénique), 2884-2972 (m, CH aliphatique), 1740 (i, C=O ester), 1682 (i, C=O carbamate)

SMHR ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$): masse calculée = 239,1158 et masse trouvée = 239,1172 (déviation = 6,08 ppm)

5-(2-oxopyrrolidin-2-yl)penta-2,4-diénoate de tertbutyle (**201**)

75 % (56 mg)

Solide blanc

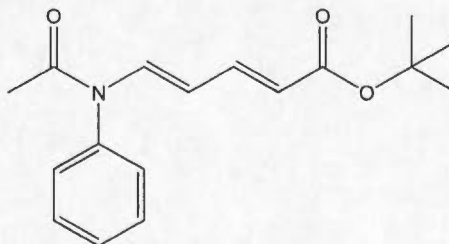
Point de fusion : 95,1-96,9°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,15 (quint, 2H, $\text{J}=8,0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,52 (t, 2H, $\text{J}=8,0$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,58 (t, 2H, $\text{J}=8$, CH_2N), 5,64 (dd, 1H, $\text{J}=11,7$ et $14,2$, NCHCH), 5,74 (d, 1H, $\text{J}=15,4$, $\text{CHC}=\text{O}$), 7,22 (dd, 1H, $\text{J}=11,6$ et $15,2$, $\text{CHCHC}=\text{O}$), 7,34 (d, 1H, $\text{J}=14,2$, NCH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 17,4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 45,0 (CH_2N), 79,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109,1 (NCHCH), 120,7 ($\text{CHC}=\text{O}$), 132,3 (NCH), 142,4 ($\text{CHCHC}=\text{O}$), 166,4 ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 173,7 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3059 (m, CH alcénique), 2932-2967 (m, CH aliphatique), 1686 (i, $\text{C}=\text{O}$ ester), 1629 (i, $\text{C}=\text{O}$ amide)

SMHR ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$) : masse calculée = 237,1365 et masse trouvée = 237,1364 (déviaton = -0,34 ppm)

5-(N-phénylacétamido)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (**204**)

46 % (42 mg)

Solide crème

Point de fusion : 135,6-137,8°C

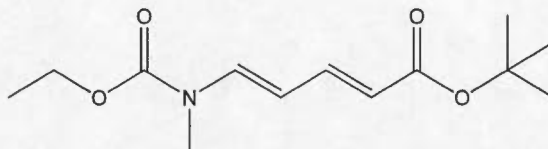
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,43 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 1,89 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 5,06 (dd, 1H, J=11,4 et 12,7, $\text{NCH}\underline{\text{CH}}$), 5,49 (d, 1H, J=15,4, $\text{CH}\underline{\text{C}}=\text{O}$), 7,13-7,28 (m, 3H, H en ortho sur Ar et $\text{CH}\underline{\text{CHC}}=\text{O}$), 7,95 (d, 1H, J=13,0, NCH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 23,3 ($\text{C}(=\text{O})\underline{\text{CH}}_3$), 28,1 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 79,8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 111,3 ($\text{NCH}\underline{\text{CH}}$), 120,6 ($\underline{\text{CHC}}=\text{O}$), 128,6 (C en ortho sur Ar), 129,3 (C en para sur Ar), 130,3 (C en méta sur Ar), 137,0 (NCH), 138,8 (C quaternaire sur Ar), 142,3 ($\underline{\text{CHCHC}}=\text{O}$), 166,4 ($\text{CH}\underline{\text{C}}(=\text{O})\text{O}$), 169,0 ($\text{NC}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3082 (m, CH alcénique), 2931-2975 (m, CH aliphatique), 1683 (i, $\text{C}=\text{O}$ ester), 1620 (i, $\text{C}=\text{O}$ amide)

SMHR ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$) : masse calculée = 287,1521 et masse trouvée = 287,1519 (déviaton = -0,77 ppm)

5-(éthoxycarbonyl(méthyl)amino)penta-2-4-diénoate de tertbutyle (**203**)



70 % (56 mg)

Huile incolore

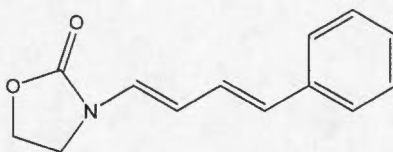
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,32 (3H, t, J=7,0, CH_3CH_2), 1,48 (9H, s, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 3,11 (3H, s, CH_3N), 4,26 (2H, q, 7,0, CH_3CH_2), 5,60 (1H, dd, J=10,5 et 13,5, $\text{NCH}\underline{\text{CH}}$), 5,69 (1H, d, J=15,3, $\text{CH}\underline{\text{C}}(=\text{O})\text{O}$), 7,23 (1H, dd, J=10,5 et 15,5, $\text{CH}\underline{\text{CHC}}(=\text{O})\text{O}$), 7,50 (1H, dl, J=13,4, NCH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 14,4 ($\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$), 28,1 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 31,1 ($\underline{\text{CH}}_3\text{N}$), 63,0 (CH_3CH_2), 79,6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 107,0 ($\text{NCH}\underline{\text{CH}}$), 119,0 ($\underline{\text{CHC}}(=\text{O})\text{O}$), 137,9 (NCH), 142,9 ($\underline{\text{CHCHC}}(=\text{O})\text{O}$), 153,7 ($\text{OC}(=\text{O})\text{N}$), 166,8 ($\text{CH}\underline{\text{C}}(=\text{O})\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3110 (f, CH alcénique), 2868-2979 (m, CH aliphatique), 1701 (i, C=O carbamate), 1623 (i, C=O ester)

SMHR ($C_{13}H_{21}NO_4$) : masse calculée = 255,1471 et masse trouvée = 255,1477
(déviati  n = 2,69 ppm)

3-(4-phénylbuta-1,3-diényl)oxazolidin-2-one (212)



70 % (47 mg)

Solide jaune

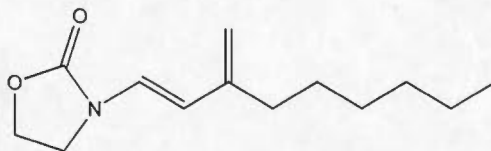
Point de fusion : 152,0-153,6°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 3,79 (t, 2H, J=7,9, CH_2N), 4,48 (t, 2H, J=7,9, OCH_2), 5,67 (dd, 1H, J=10,6 et 14,0, NCHCH), 6,57 (d, 1H, J=16,0, CHAr), 6,78 (dd, 1H, J=10,7 et 15,9, CHCHAR), 7,00 (d, 1H, J=14,0, NCH), 7,13-7,61 (m, 5H, H sur Ar)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 42,4 (CH_2N), 62,2 (OCH_2), 111,9 (NCHCH), 126,0 (C en ortho sur Ar), 126,3 (CHCHAr), 126,8 (C en para sur Ar), 127,2 (NCH), 128,6 (C en méta sur Ar), 129,9 (C quaternaire sur Ar), 137,4 (CHAr), 155,1 (C=O)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3024-3036 (m, CH alcénique), 2918-2924 (m, CH aliphatique), 1729 (i, C=O carbamate)

SMHR ($C_{13}H_{13}NO_2$): masse calculée = 215,0946 et masse trouvée = 215,0957
(déviati  n = 4,87 ppm)

3-(3-méthylénénon-1-ényl)oxazolidin-2-one (**214**)

27 % (19 mg)

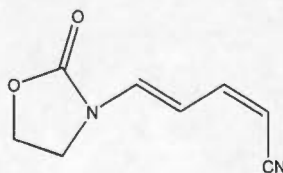
Huile jaune

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 0,87 (3H, t, $J=6,8$, CH_3), 1,25-2,32 (8H, m, autre CH_2 de la chaîne linéaire) 2,50 (2H, t, $J=7,3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}$), 3,69-3,79 (2H, m, CH_2N), 4,40-4,48 (2H, m, CH_2O), 5,36-5,67 (2H, m, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6,01 (1H, dd, $J=10,8$ et 13,8, NCHCH), 6,78 (1H, d, $J=13,8$, NCH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 14,1 (CH_3), 22,6 (CH_3CH_2), 28,8, 29,4, 31,7 et 32,7 (4 autres CH_2 sur la chaîne aliphatique), 42,5 (CH_2N), 62,1 (CH_2O), 112,0 (NCHCH), 124,4 (C quaternaire sur diène), 127,0 et 132,9 ($\text{CH}_2=\text{C}$ et NCH), 155,3 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3019 (f, CH alcénique), 2856-2926 (m, CH aliphatique), 1752 (i, $\text{C}=\text{O}$ carbamate), 1413 (i, C-O)

SMHR ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$) : masse calculée = 223,1572 et masse trouvée = 223,1578 (déviaton = 2,61ppm)

(2Z, 4E)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (**210**)

27 % (15 mg)

Solide jaune

Point de fusion : 184,0-184,4°C

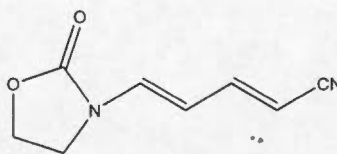
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 3,83-3,93 (2H, m, CH_2N), 4,51-4,59 (2H, m, CH_2O), 5,08 (1H, d, $J=10,8$, CHCN), 5,91 (1H, dd, $J=11,4$ et $14,1$, NCHCH), 6,85 (1H, dd, $J=10,8$ et $11,3$, CHCHCN), 7,28 (1H, d, $J=14,1$, NCH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 42,3 (CH_2N), 62,5 (CH_2O), 93,4 (NCHCH), 107,1 (CHCN), 116,7 (CN), 134,4 (NCH), 147,5 (CHCHCN), 154,7 (C=O)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3069 (m, CH alcénique), 2933 (m, CH aliphatique), 2199 (i, CN), 1746 (i, C=O carbamate)

SMHR ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$) : masse calculée = 164,0586 et masse trouvée = 164,0583 (déviaton = -1,74 ppm)

(2*E*, 4*E*)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (**209**)



30 % (15 mg)

Solide jaune

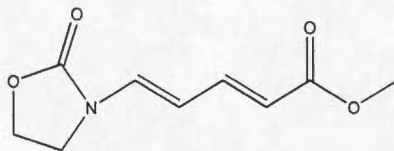
Point de fusion : 190,5-191,9°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 3,77-3,85 (2H, m, CH_2N), 4,50-4,58 (2H, m, CH_2O), 5,24 (1H, d, $J=16,1$, CHCN), 5,57 (1H, dd, $J=11,2$ et $13,7$, NCHCH), 7,02 (1H, dd, $J=11,2$ et $16,1$, CHCHCN), 7,23 (1H, d, $J=13,7$, NCH)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 42,1 (CH_2N), 62,4 (CH_2O), 95,1 (NCHCH), 108,0 (CHCN), 118,5 (CN), 134,0 (NCH), 148,3 (CHCHCN), 154,6 (C=O)

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3042-3067 (m, CH alcénique), 2925 (m, CH aliphatique), 2199 (i, CN), 1763 (i, C=O carbamate)

SMHR ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$) : masse calculée = 164,0586 et masse trouvée = 164,0584 (déviaton = -1,34 ppm)

5-(2-oxooxazolidin-3-yl))penta-2,4-diénoate de méthyle (**207**)

48 % (30 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 177,6-178,5°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 3,74 (3H, s, OCH_3), 3,78-3,86 (2H, m, CH_2N), 4,48-4,55 (2H, m, CH_2O), 5,60 (1H, dd, J=11,4 et 14,3, NCHCH), 5,82 (1H, d, J=15,4, CHC=O), 7,23 (1H, d, J=14,1, NCH), 7,33 (1H, dd, J=11,4 et 15,4, CHCHC=O)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 42,2 (CH_2N), 51,6 (CH_3O), 62,1 (CH_2O), 108,7 (NCHCH), 118,1 (CHC=O), 133,2 (NCH), 142,7 (CHCHC=O), 154,6 (CN), 167,2 (C=O)

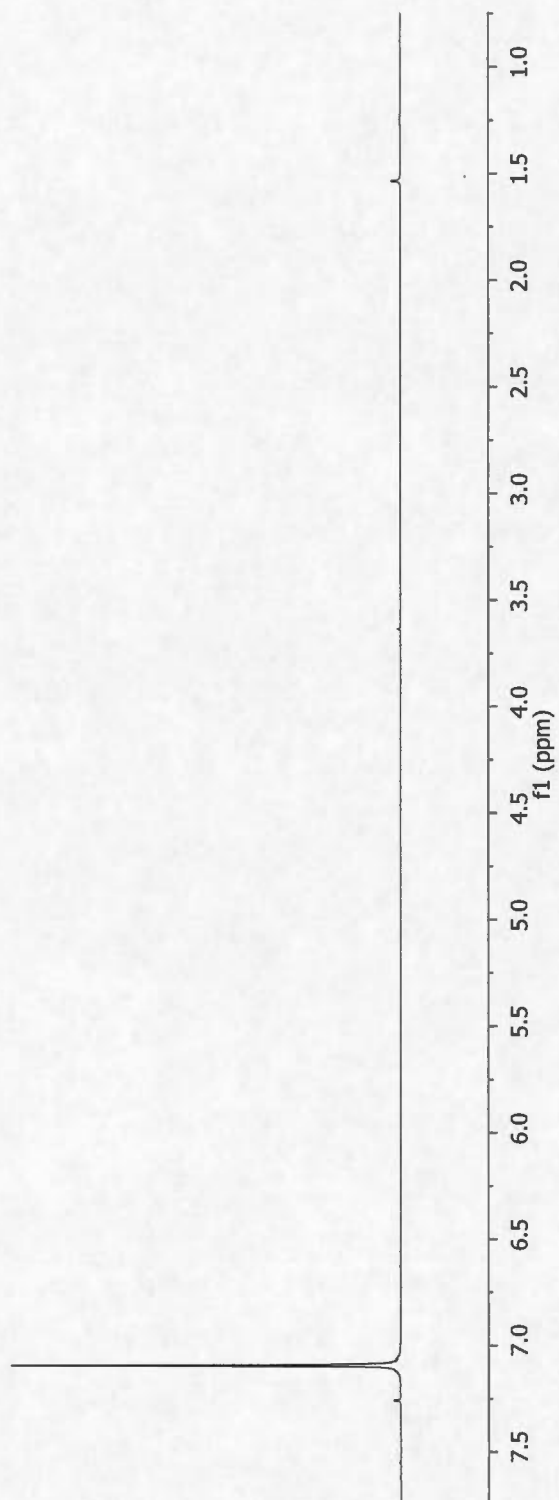
IR (pur), ν (cm^{-1}): 3062 (m, CH alcénique), 2920-2951 (m, CH aliphatique), 1747 (i, C=O carbamate)

SMHR ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$) : masse calculée = 197,0688 et masse trouvée = 197,069 (déviation = 1,18 ppm)

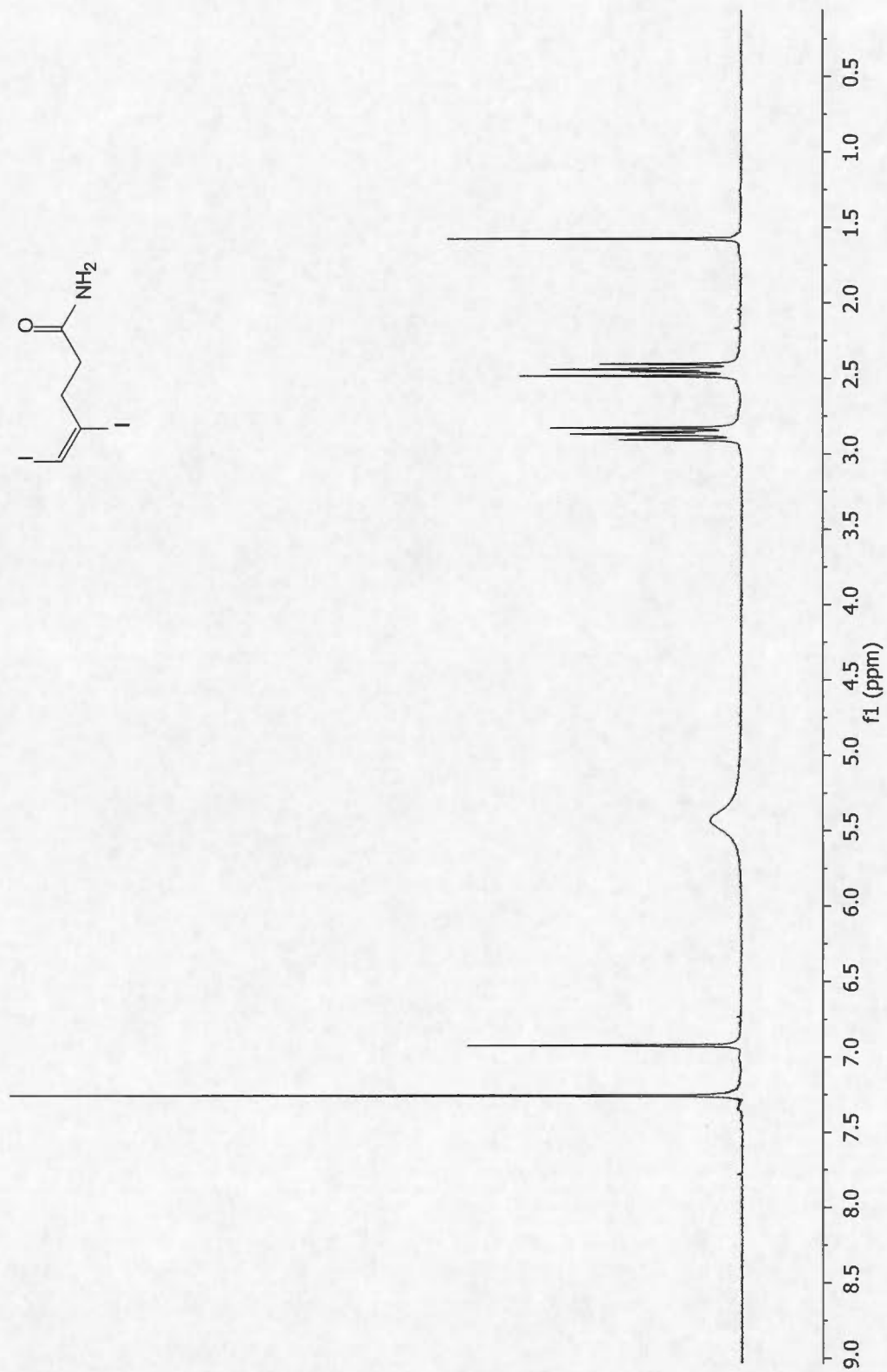
ANNEXE A

SPECTRES RMN ^1H ET ^{13}C

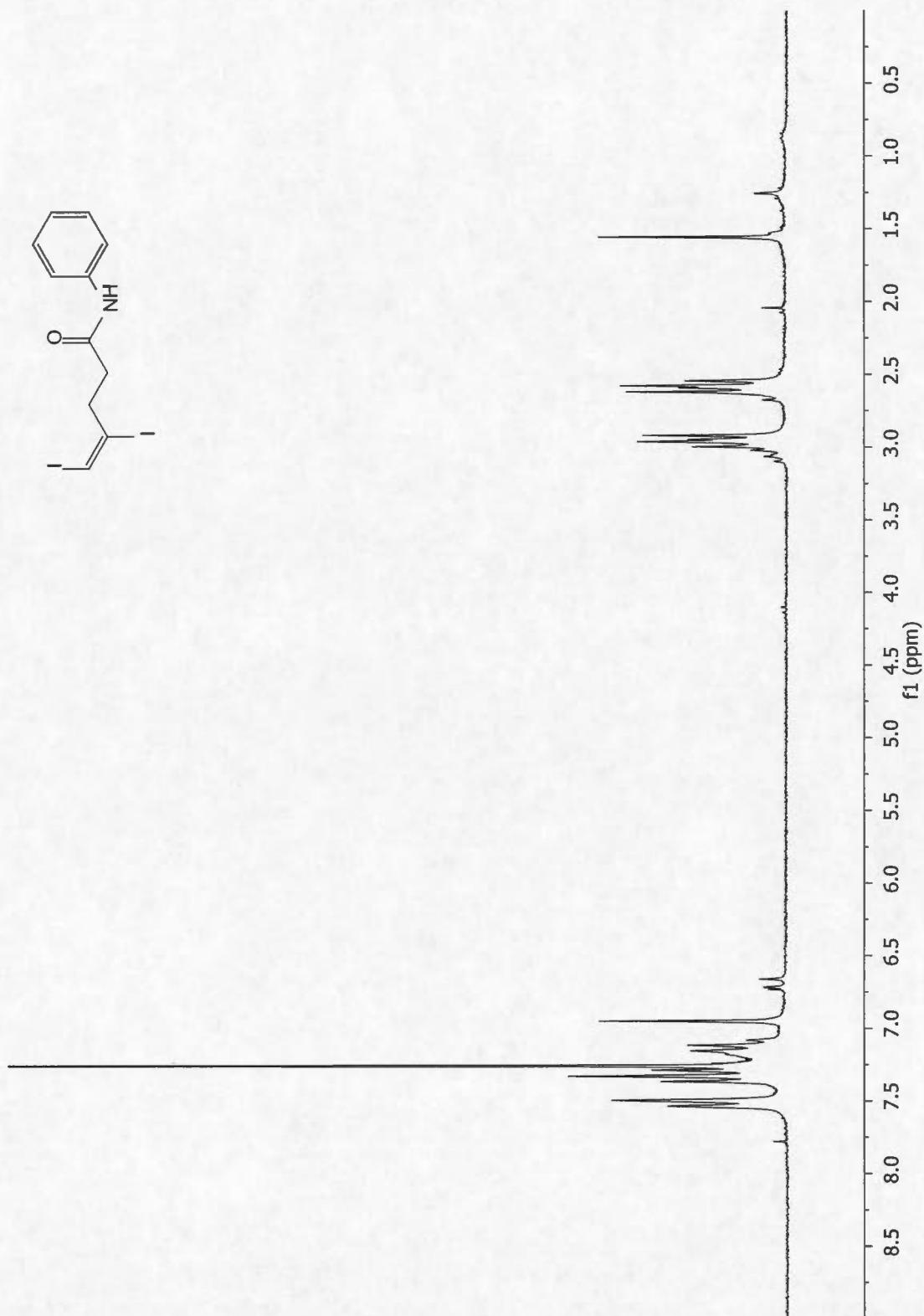
Les spectres RMN ^1H sont tous présentés selon l'ordre de numérotation des composés. Ils sont suivis, dans le même ordre, des spectres RMN ^{13}C . Le solvant utilisé pour la solubilisation de la majorité des produits est le CDCl_3 , ce qui permet d'expliquer le pic à 7,26 ppm dans les spectres de proton et les trois pics situés entre 77 et 80 ppm dans les spectres de carbone. Deux spectres de RMN ^{13}C sont dans d'autres solvants que le CDCl_3 soit un dans l'acétone- d_6 (molécule 24 $\text{R}''=\text{H}$) et un dans le CD_3OD (molécule 63). Cela explique les pics à respectivement 29,9 et 207 ppm et ceux à 49,1 ppm.

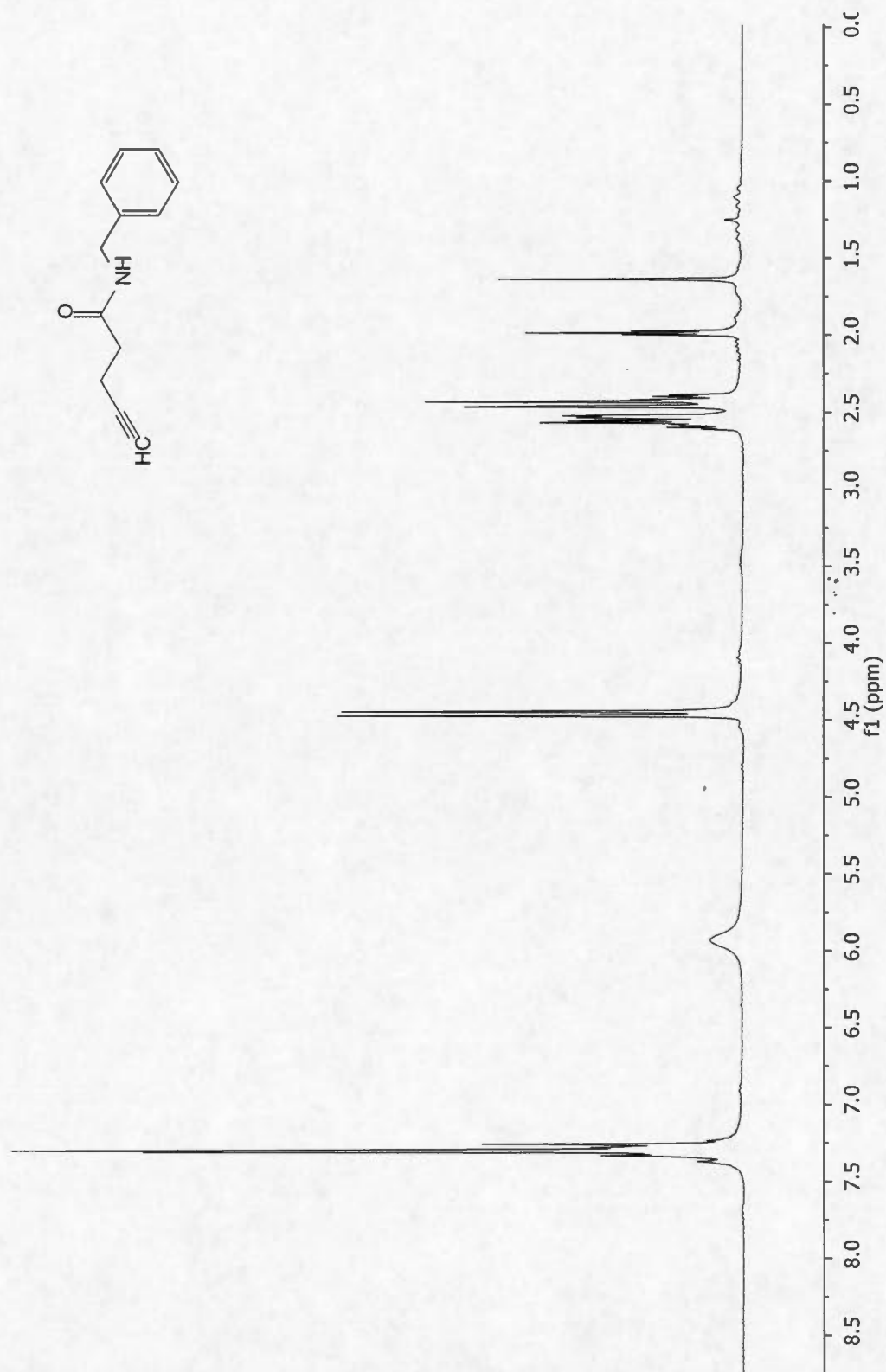
Spectre A.1 1,2-diiodoéthène (**17**)

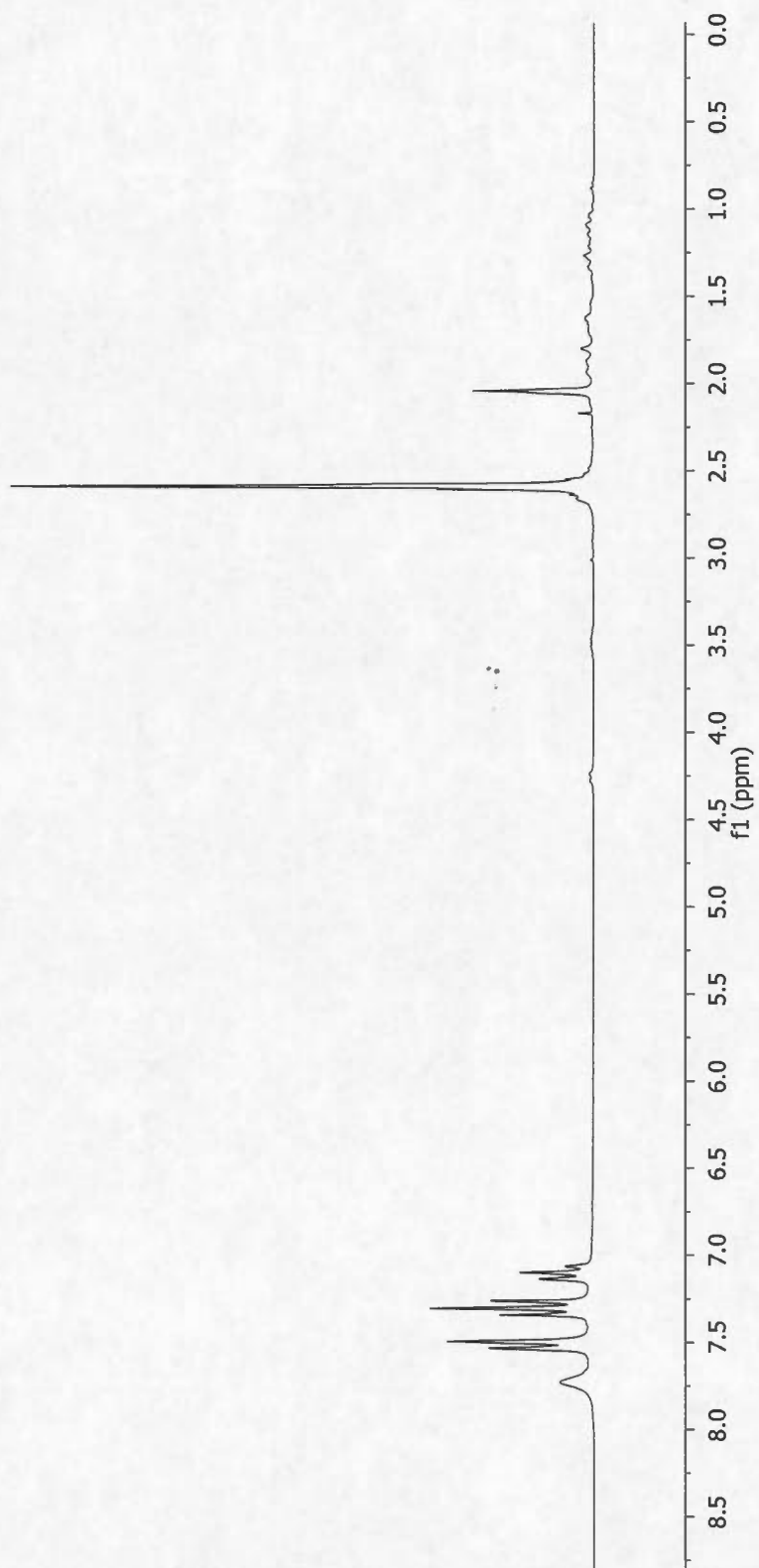
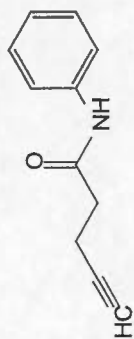
Spectre A.2 4,5-diiodopent-4-énamide (**24** R''=H)

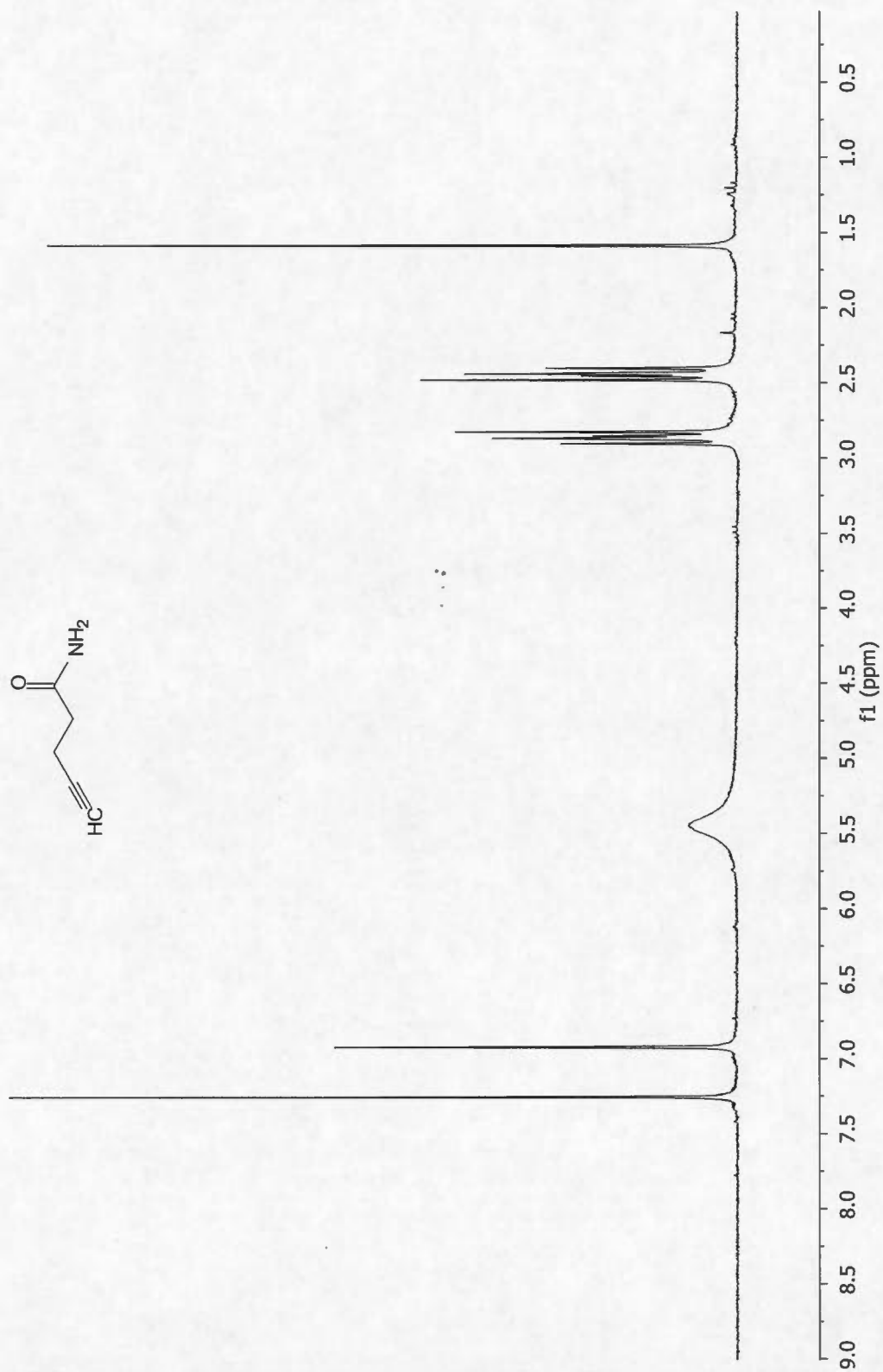


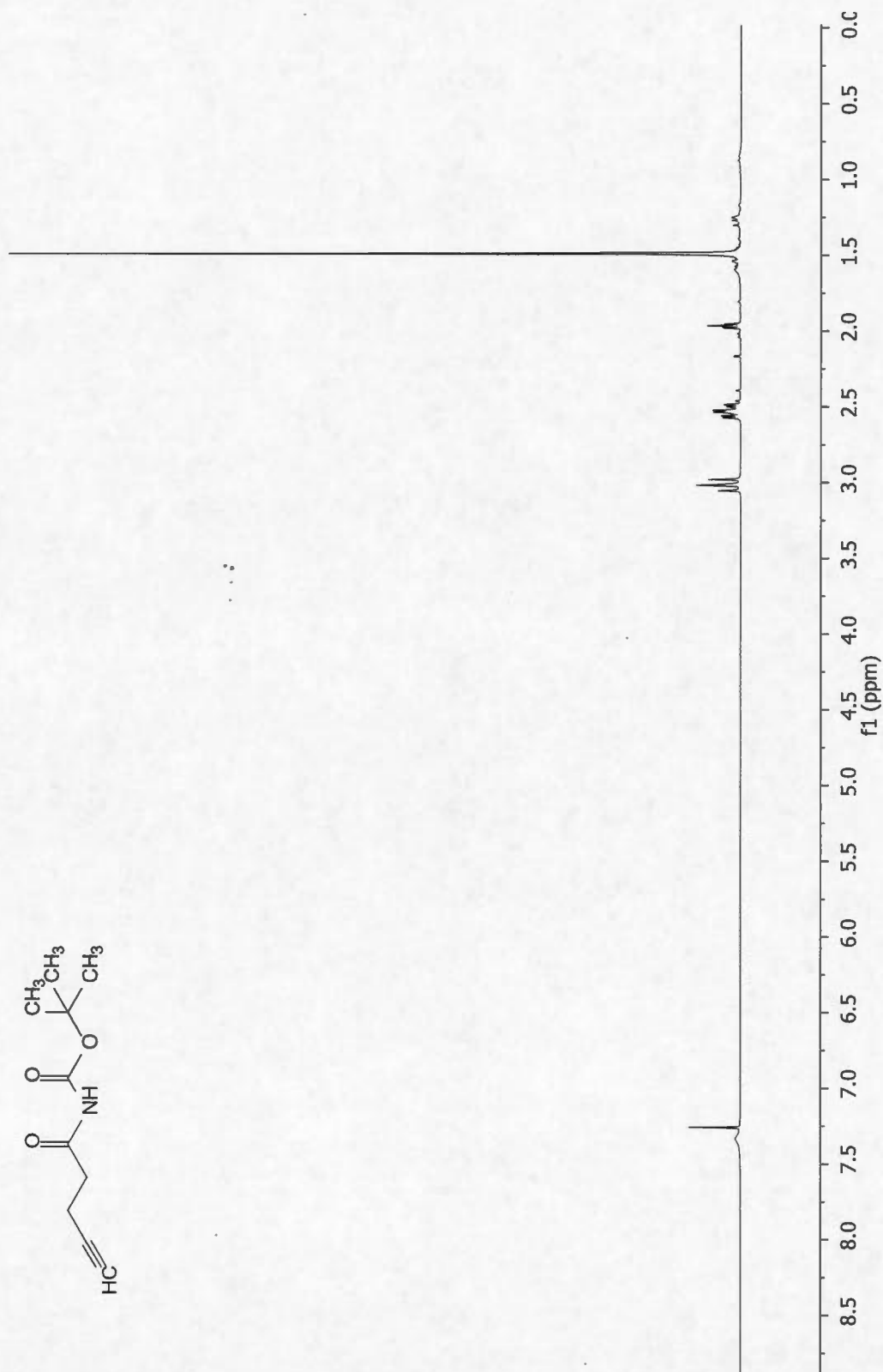
Spectre A.3 4,5-diiodo-N-phénylpent-4-énamide (**24** R''=Ph)

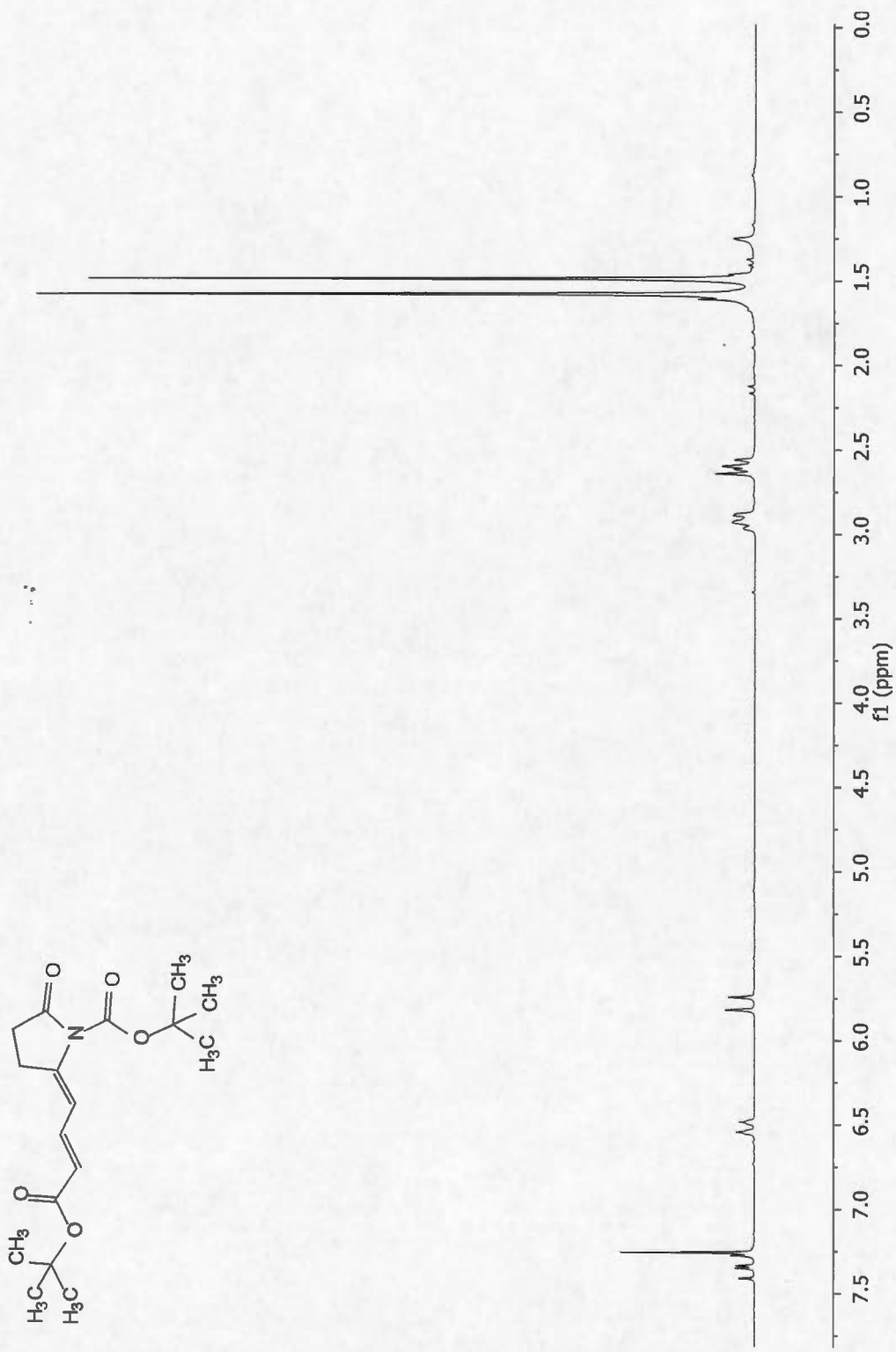


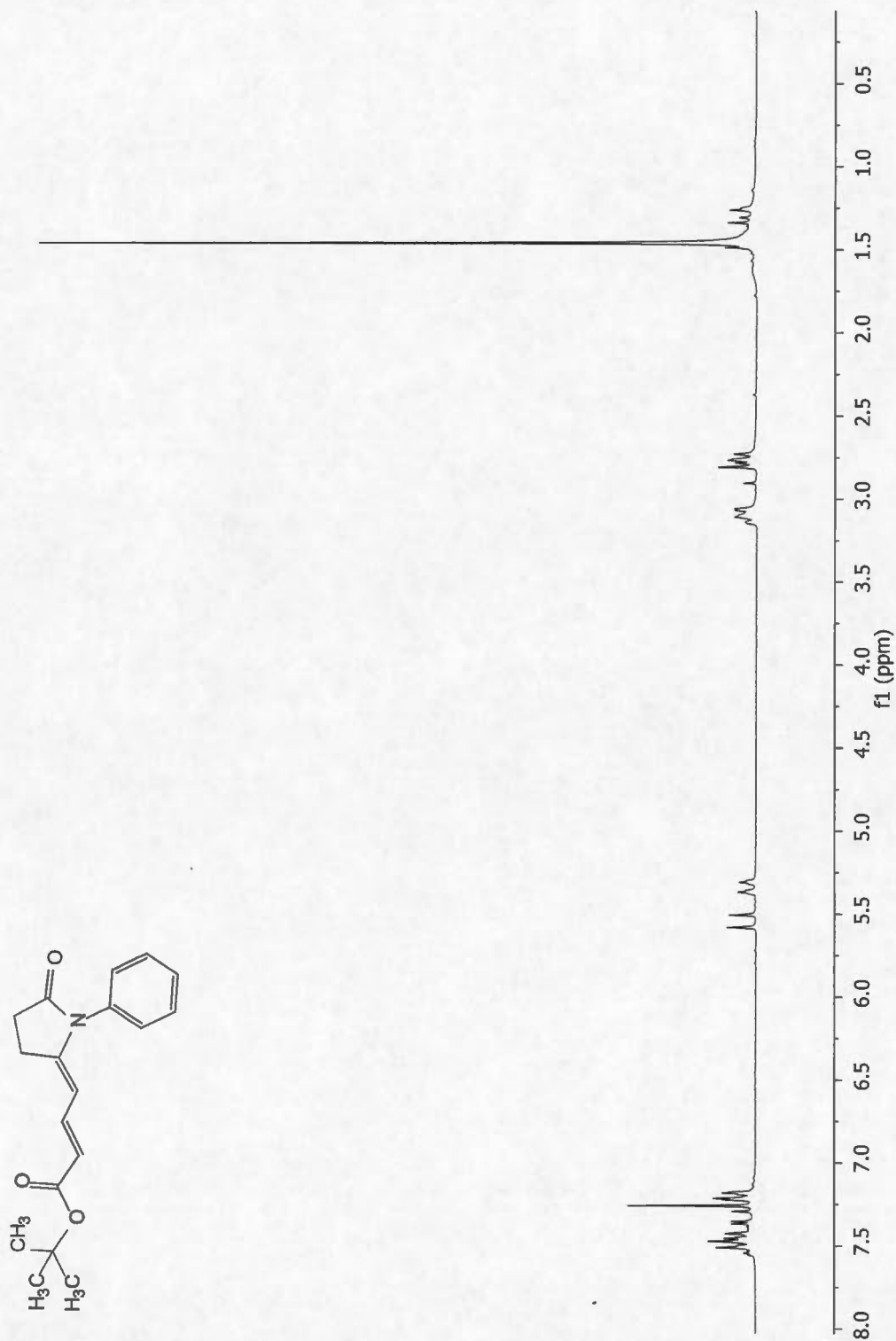
Spectre A.4 N-benzylpent-4-ynamide (**60**)

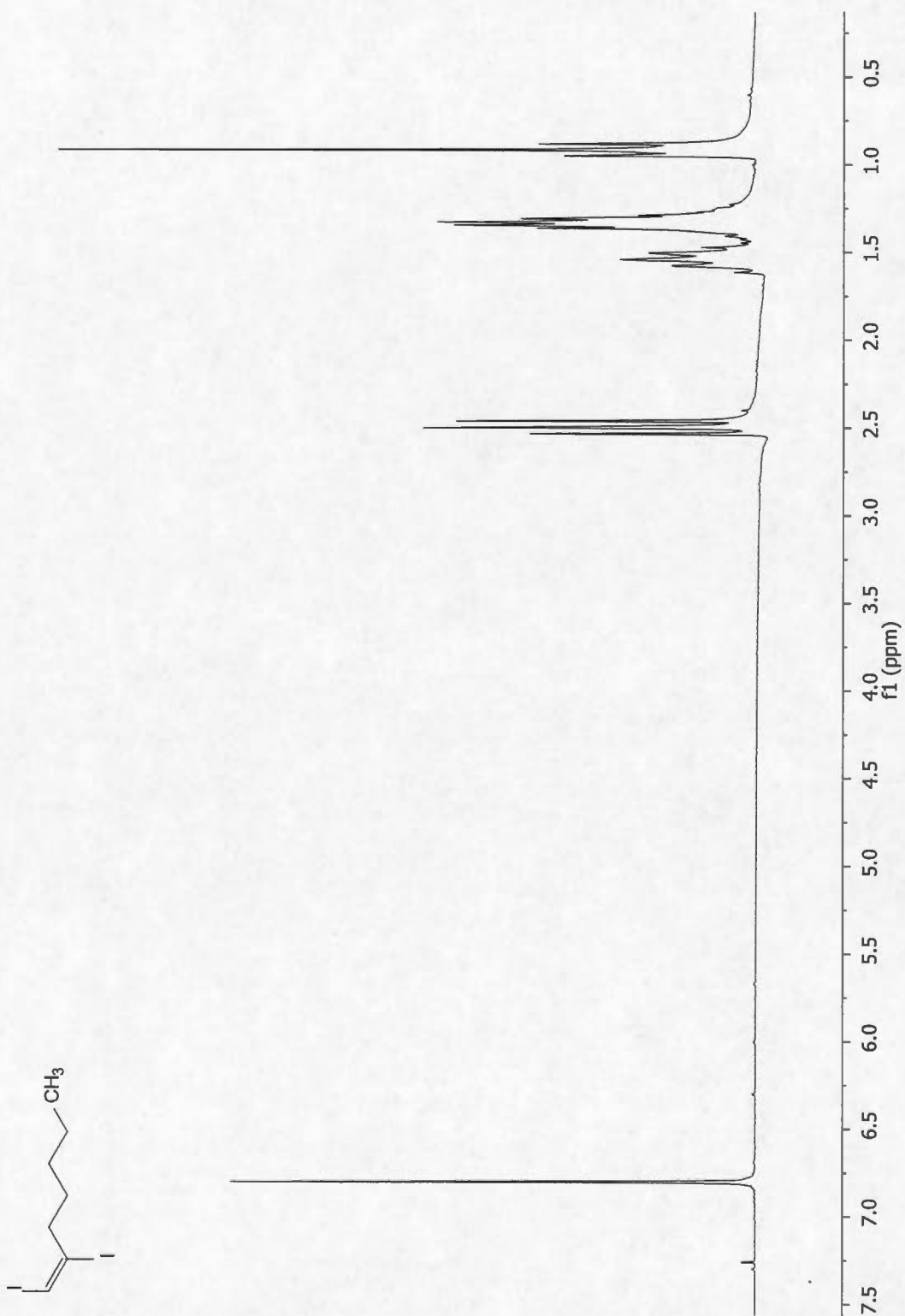


Spectre A.6 Pent-4-ynamide (**62**)

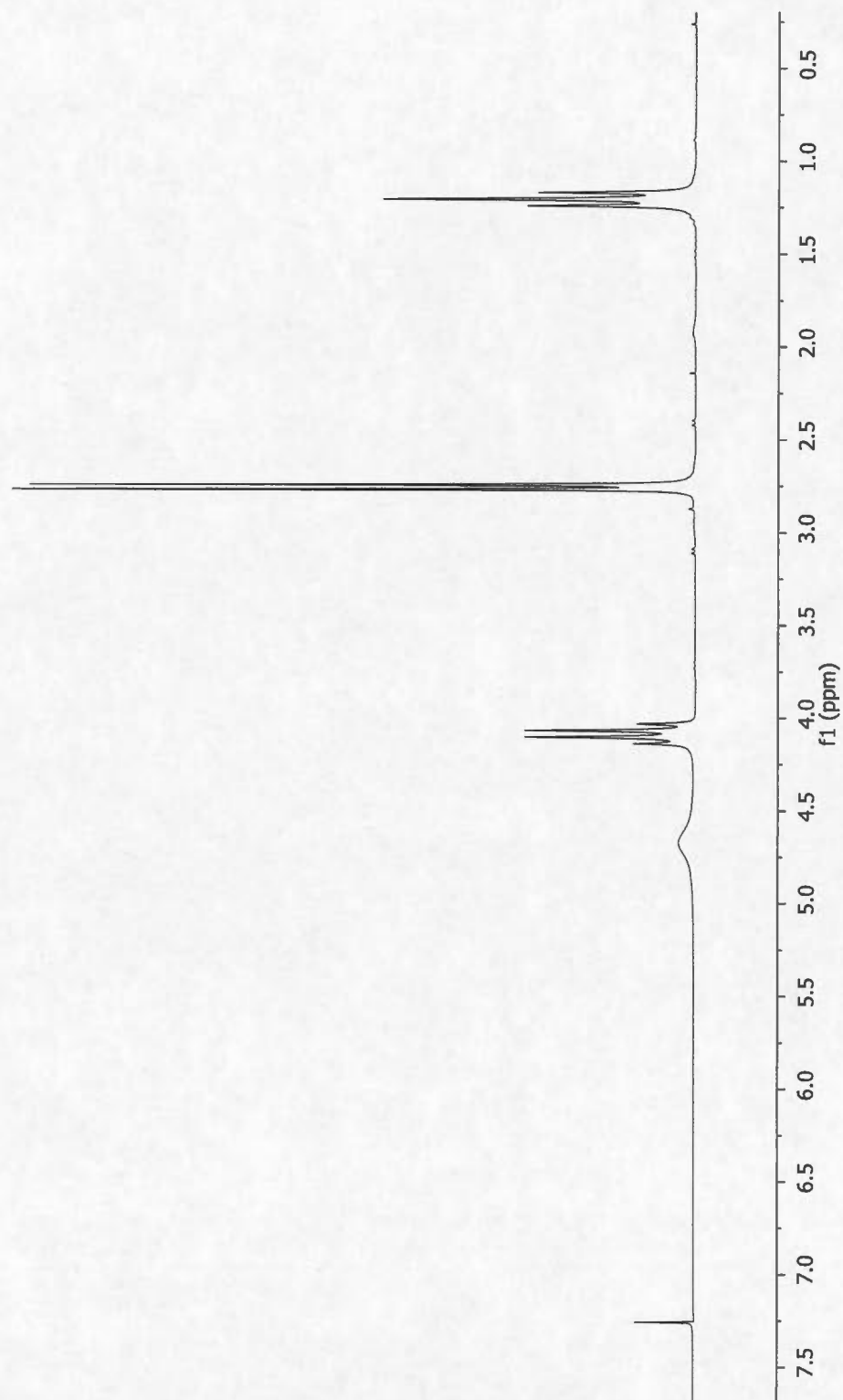
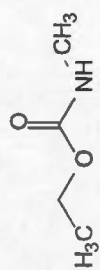
Spectre A.7 N-(tert-butoxycarbonyl)pent-4-ynamide (**63**)

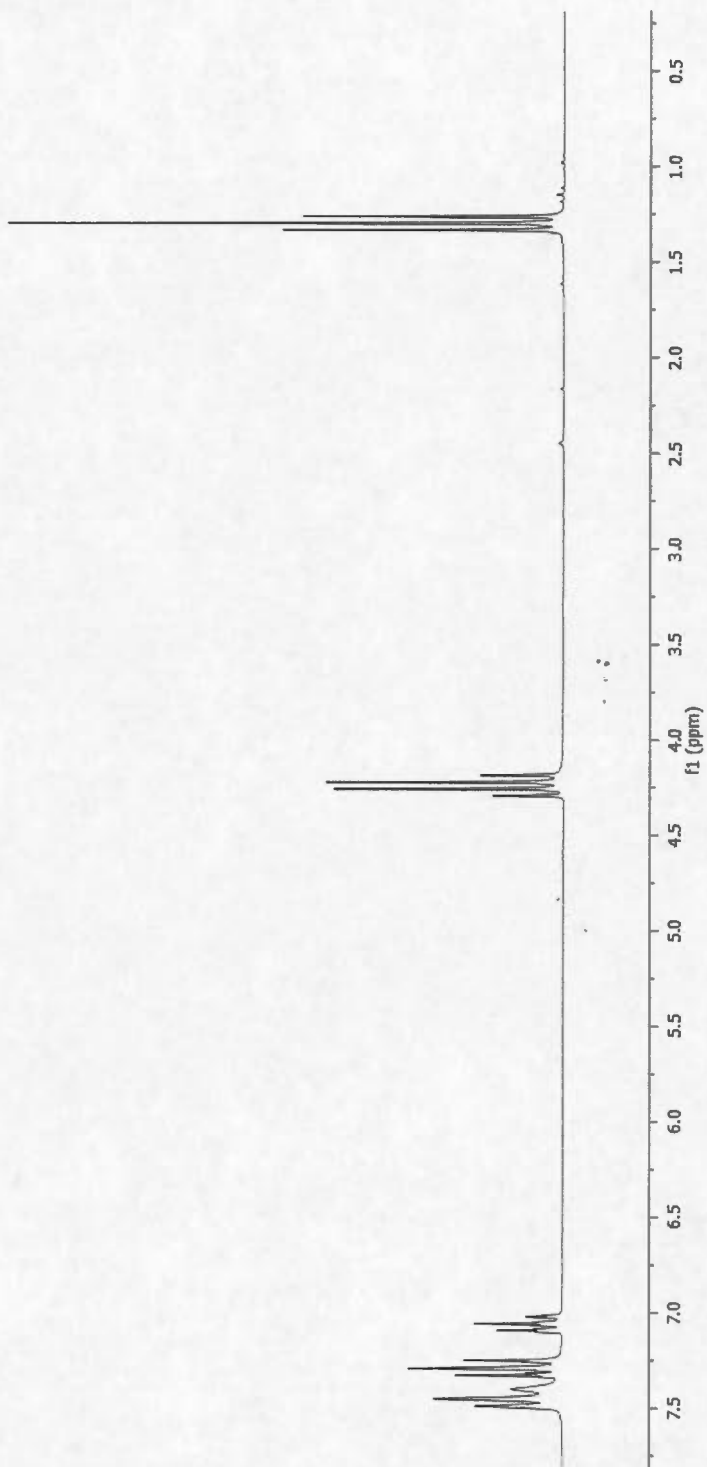
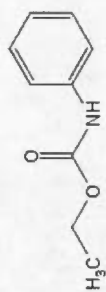
Spectre A.8 2-(iodométhylène)-N-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-5-one (**75**)

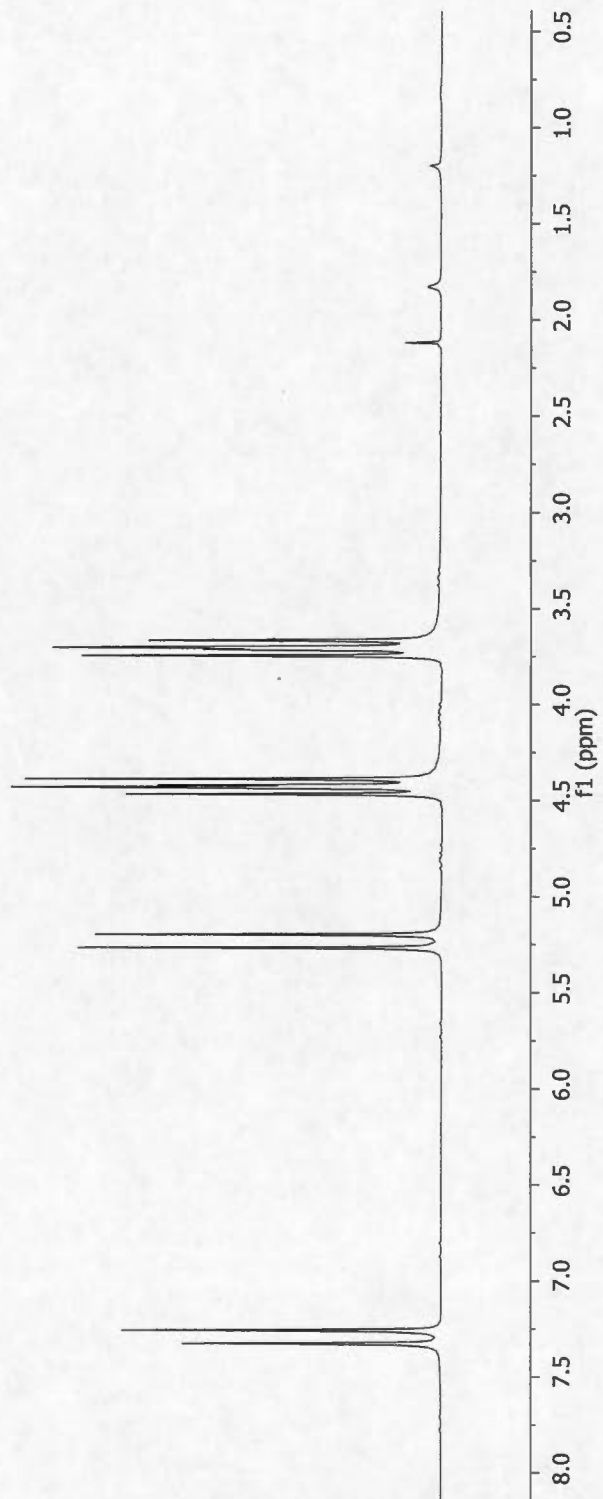
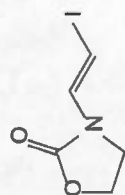
Spectre A.9 4-(5-oxo-N-phénylpyrrolidin-2-ylidène)but-2-énoate de tertbutyle (**84**)

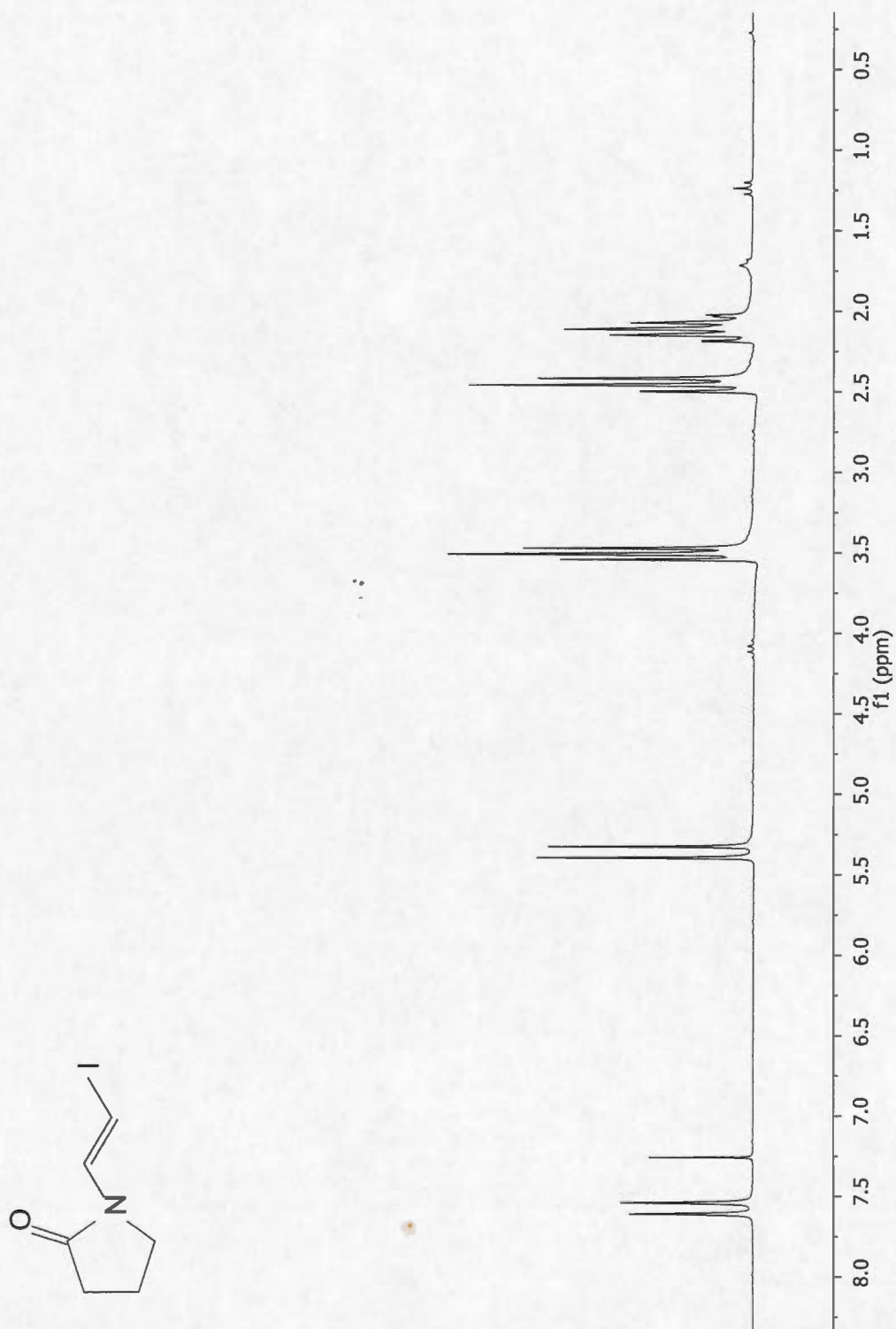
Spectre A.10 1,2-diiodoheptène (181)

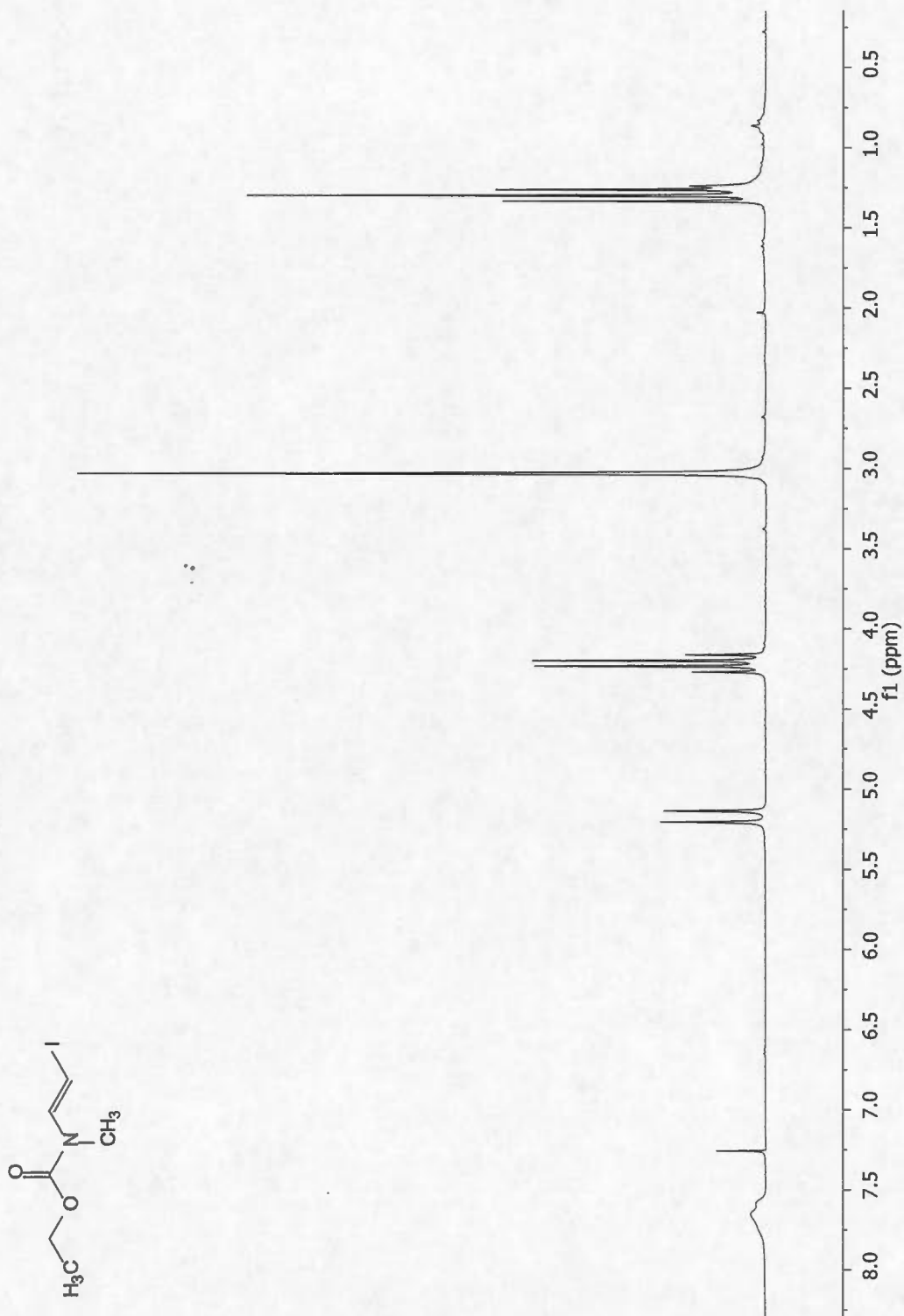
Spectre A.11 Éthylméthylcarbamate (183)

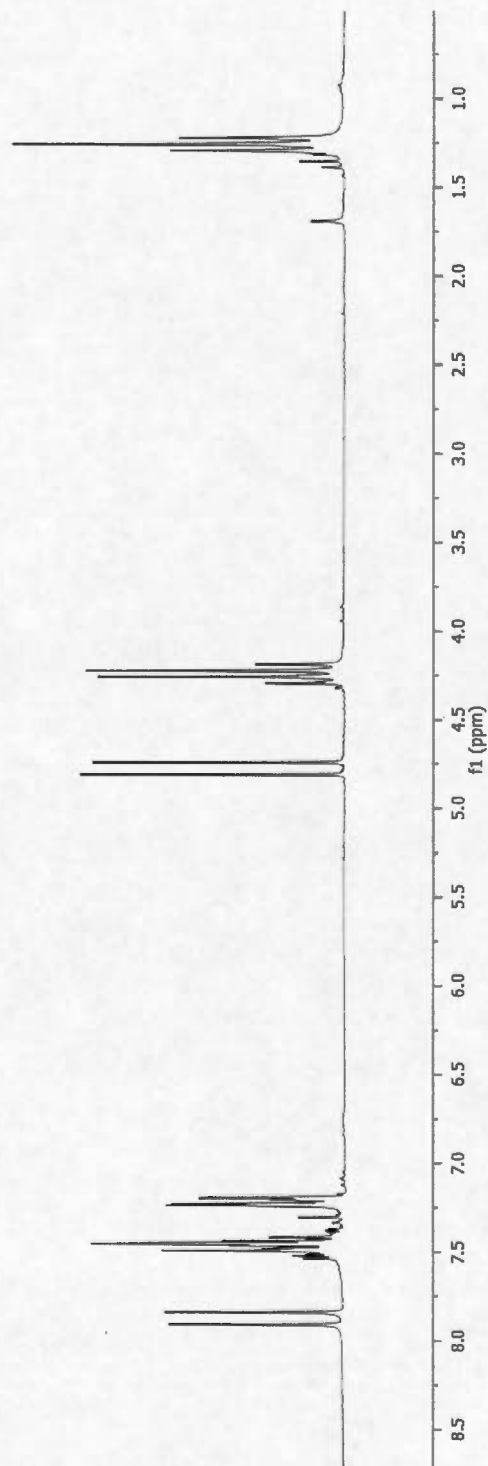
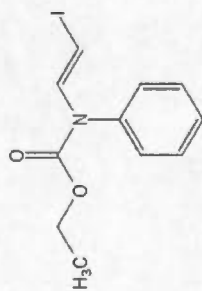


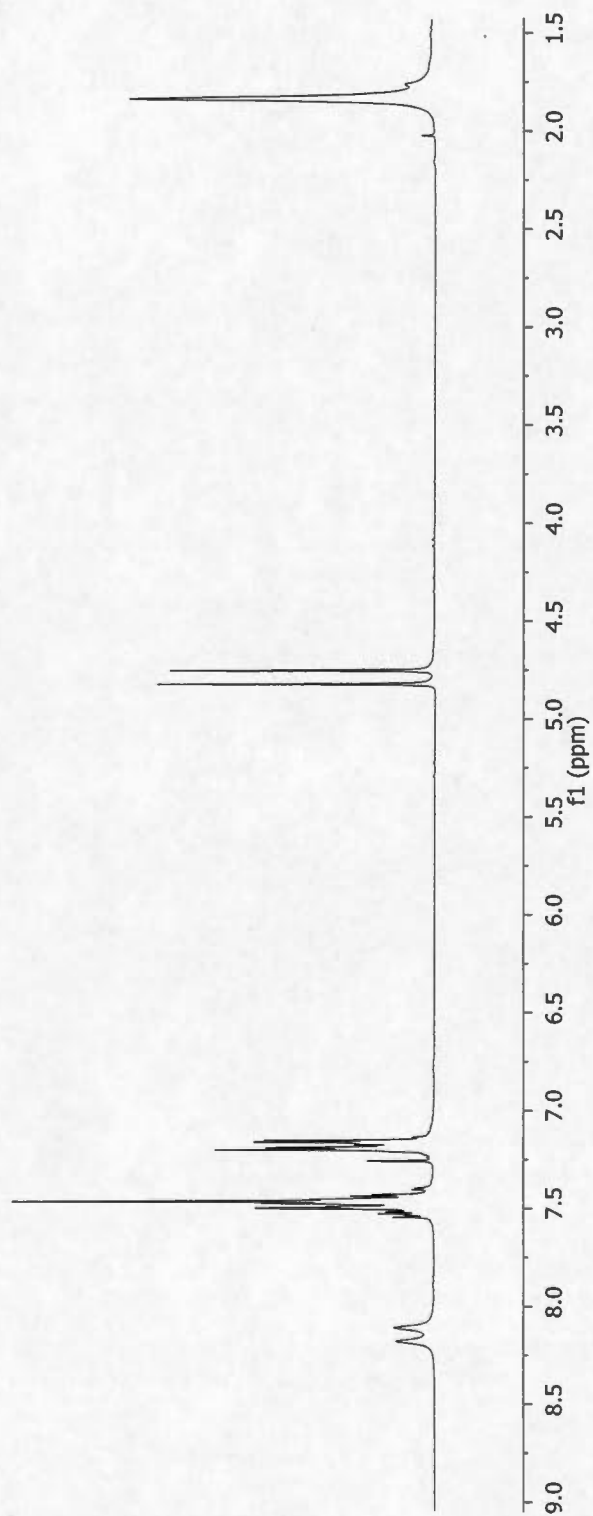
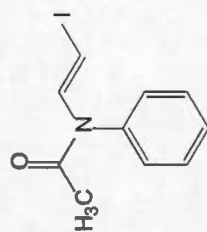
Spectre A.12 Éthyl phénylcarbamate (**185**)

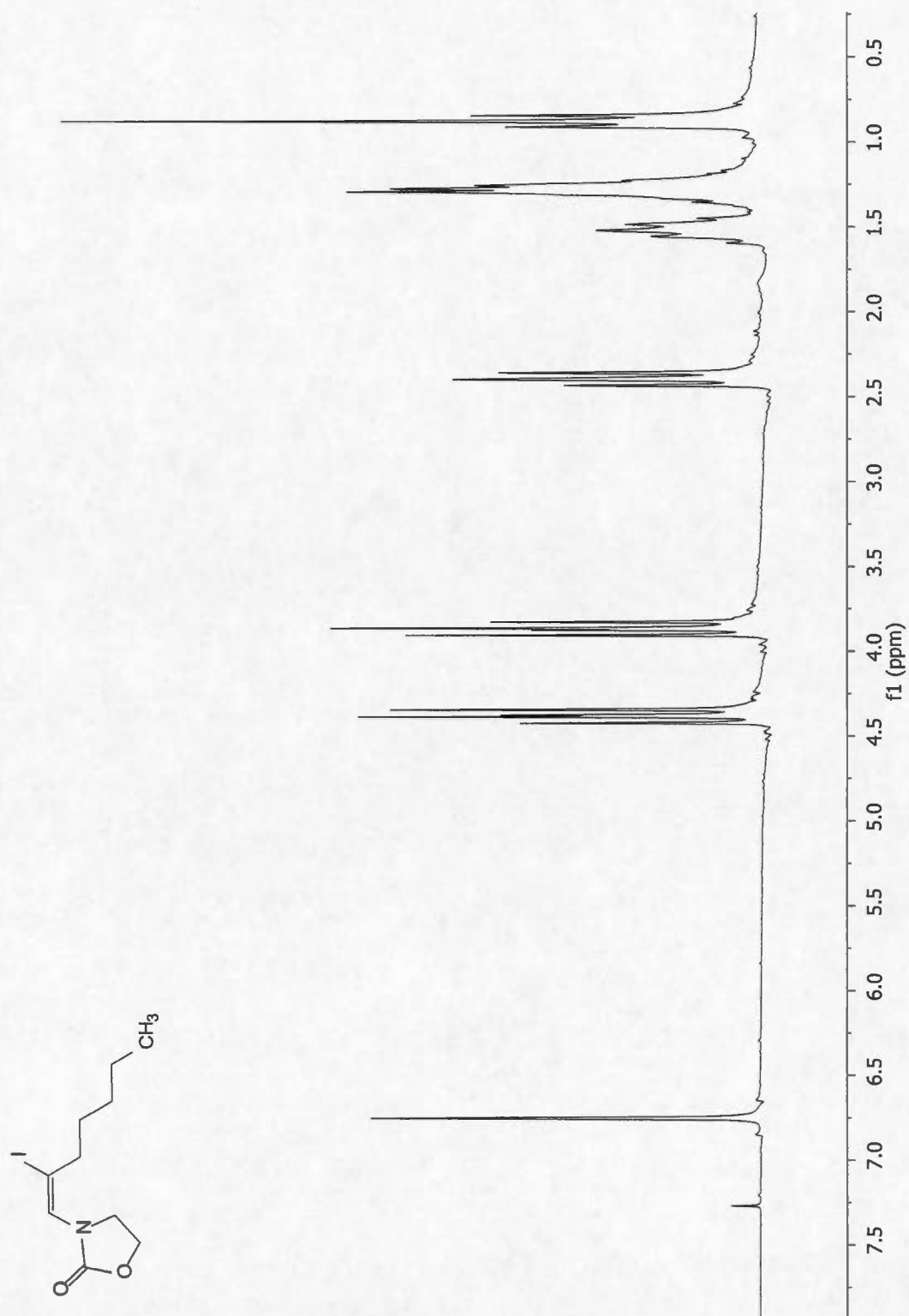
Spectre A.13 3-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (**187**)

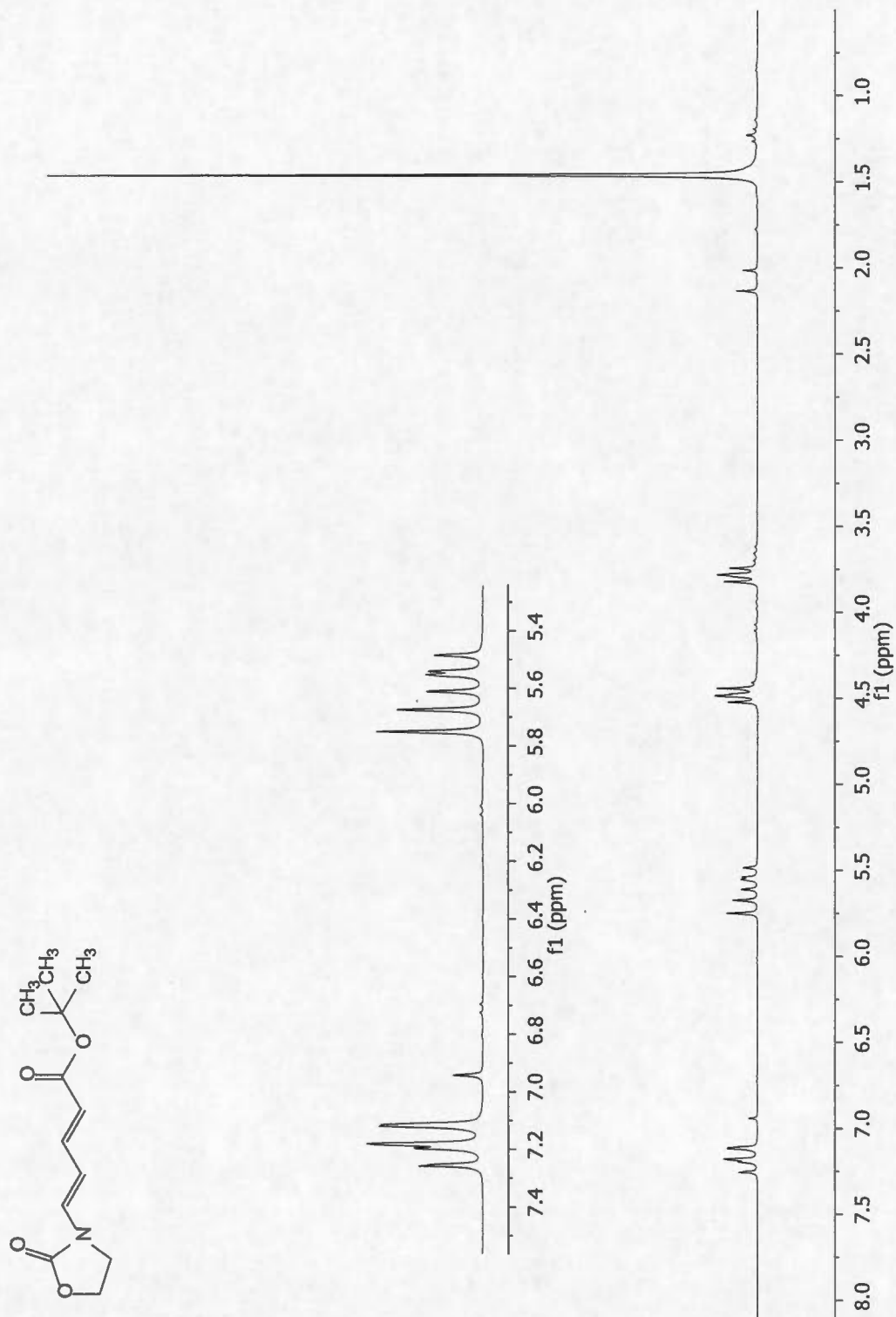
Spectre A.14 1-(2-iodovinyl)pyrrolidin-2-one (**189**)

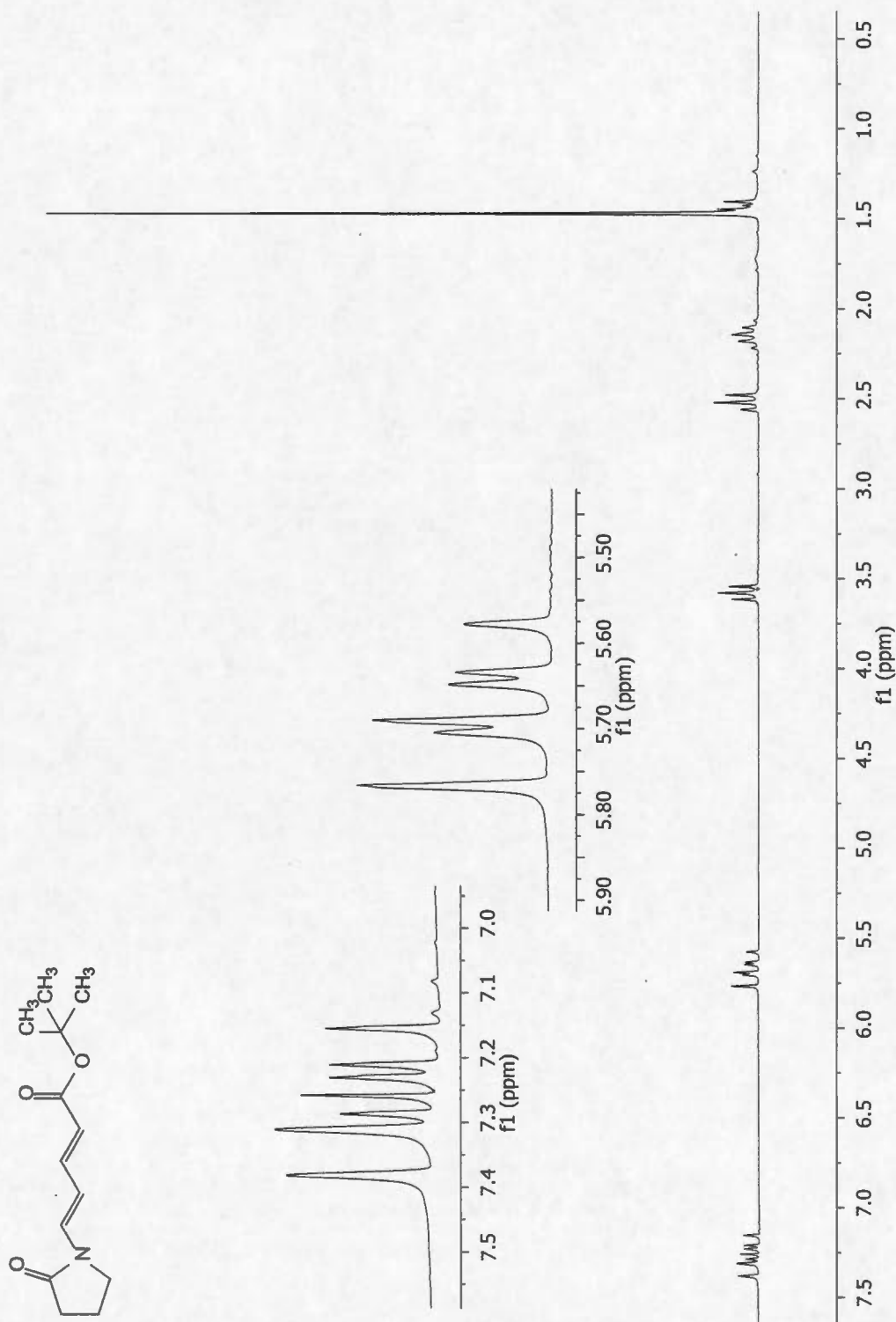
Spectre A.15 2-iodovinyl(méthyl)carbamate d'éthyle (190)

Spectre A.16 2-iodovinyl(phényl)carbamate d'éthyle (193)

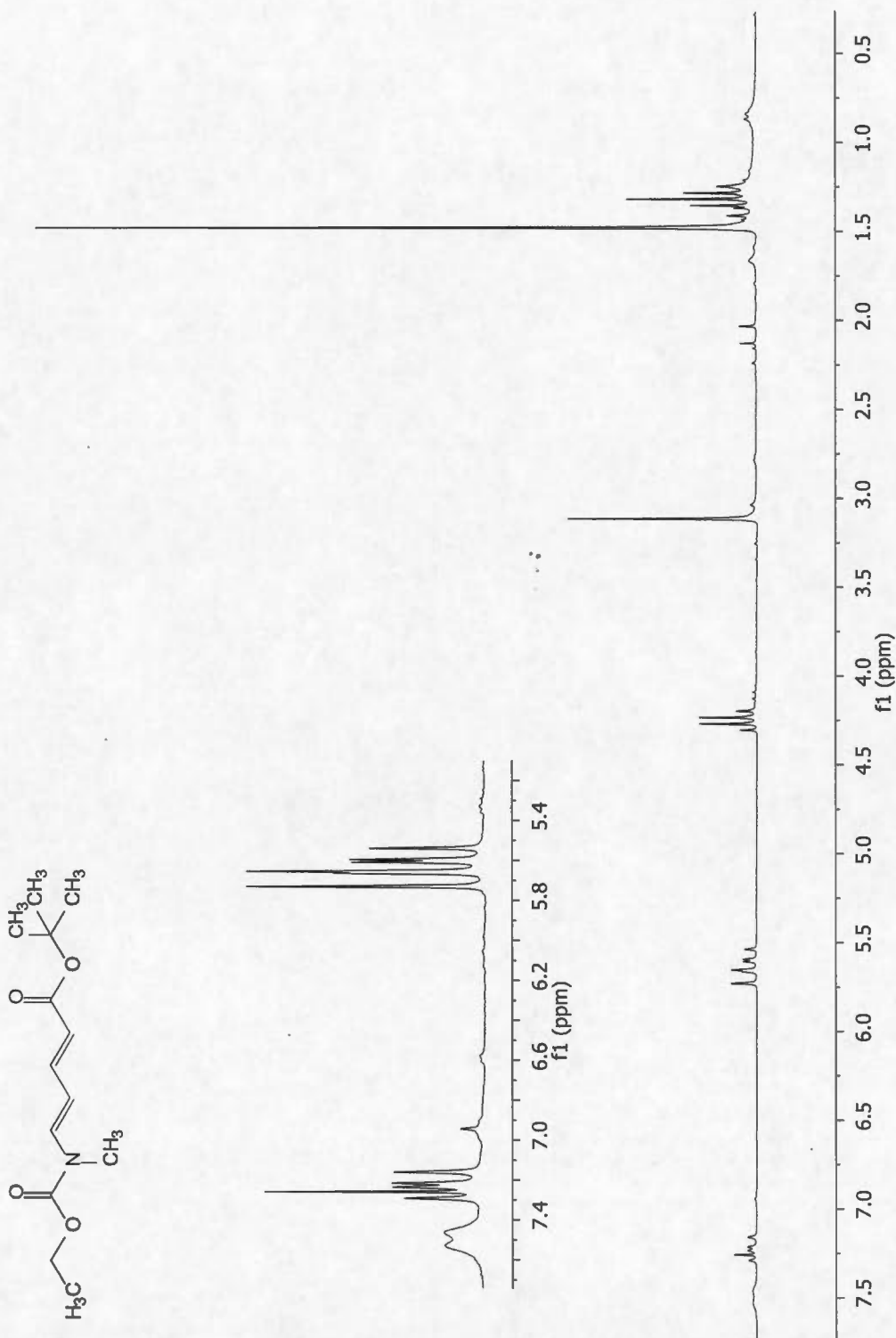
Spectre A.17 *N*-(2-iodovinyl)-*N*-phénylacétamide (**195**)

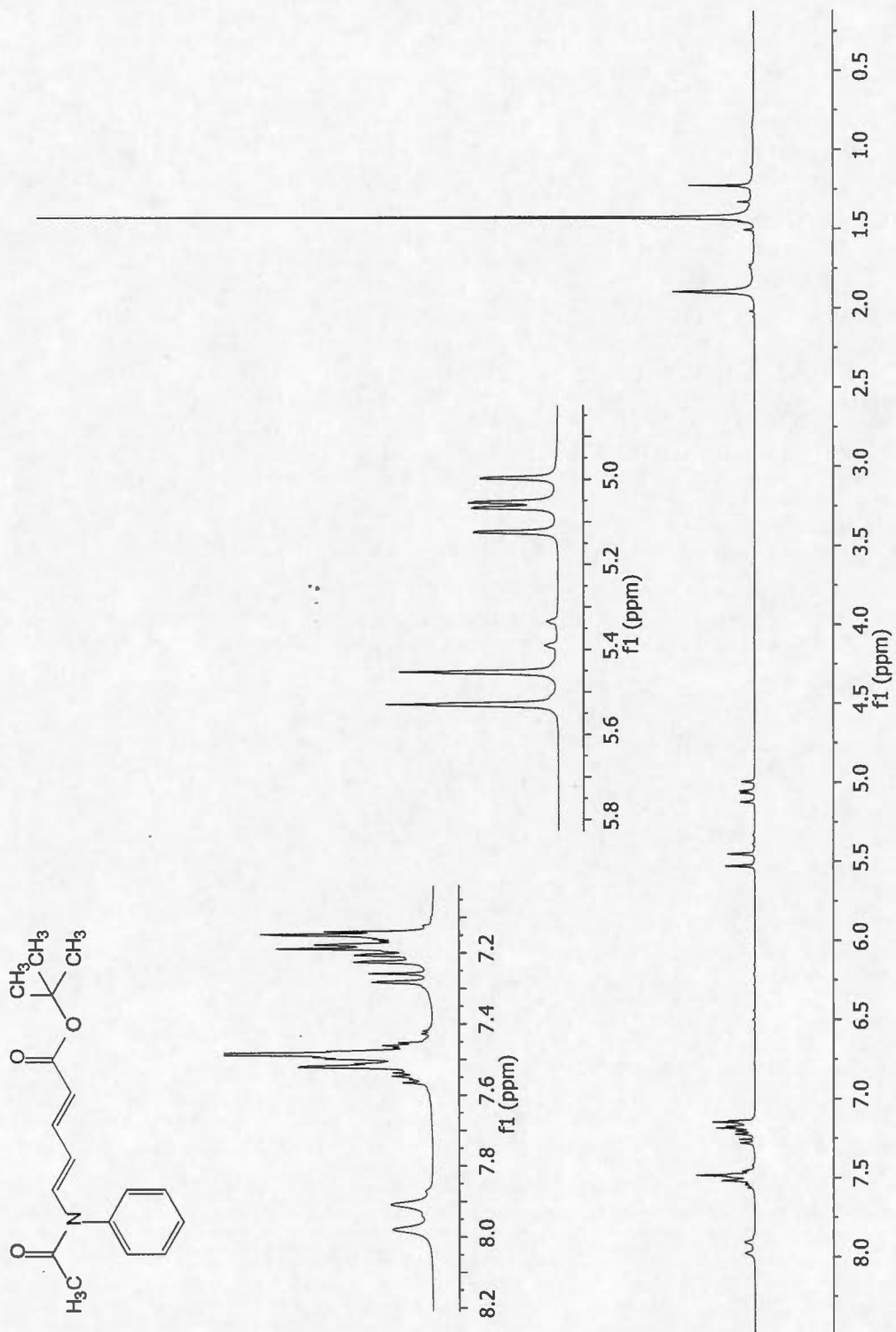
Spectre A.18 3-(2-iodohept-1-ényl)oxazolidi-2-one (**196**)

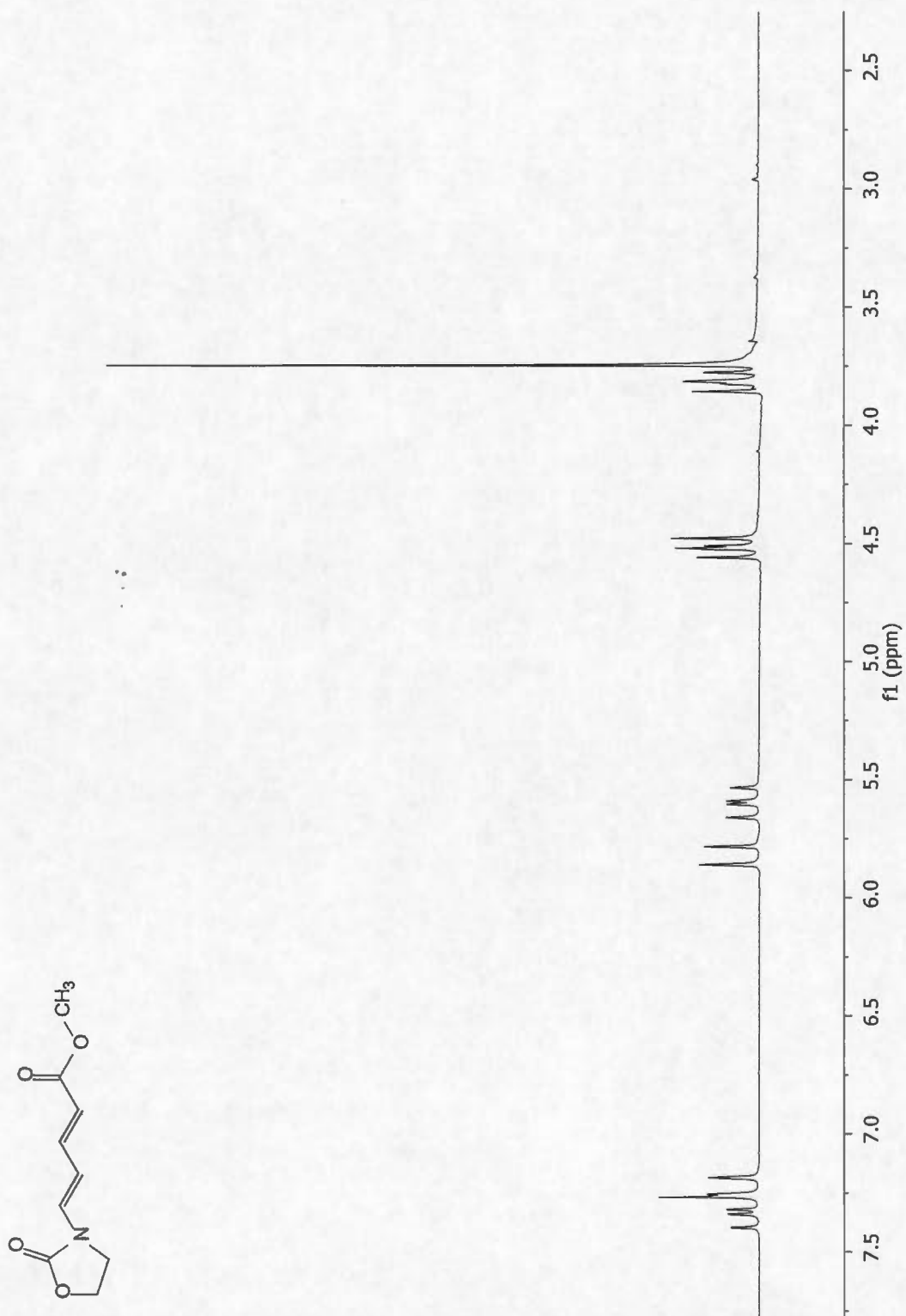
Spectre A.19 5-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (**198**)

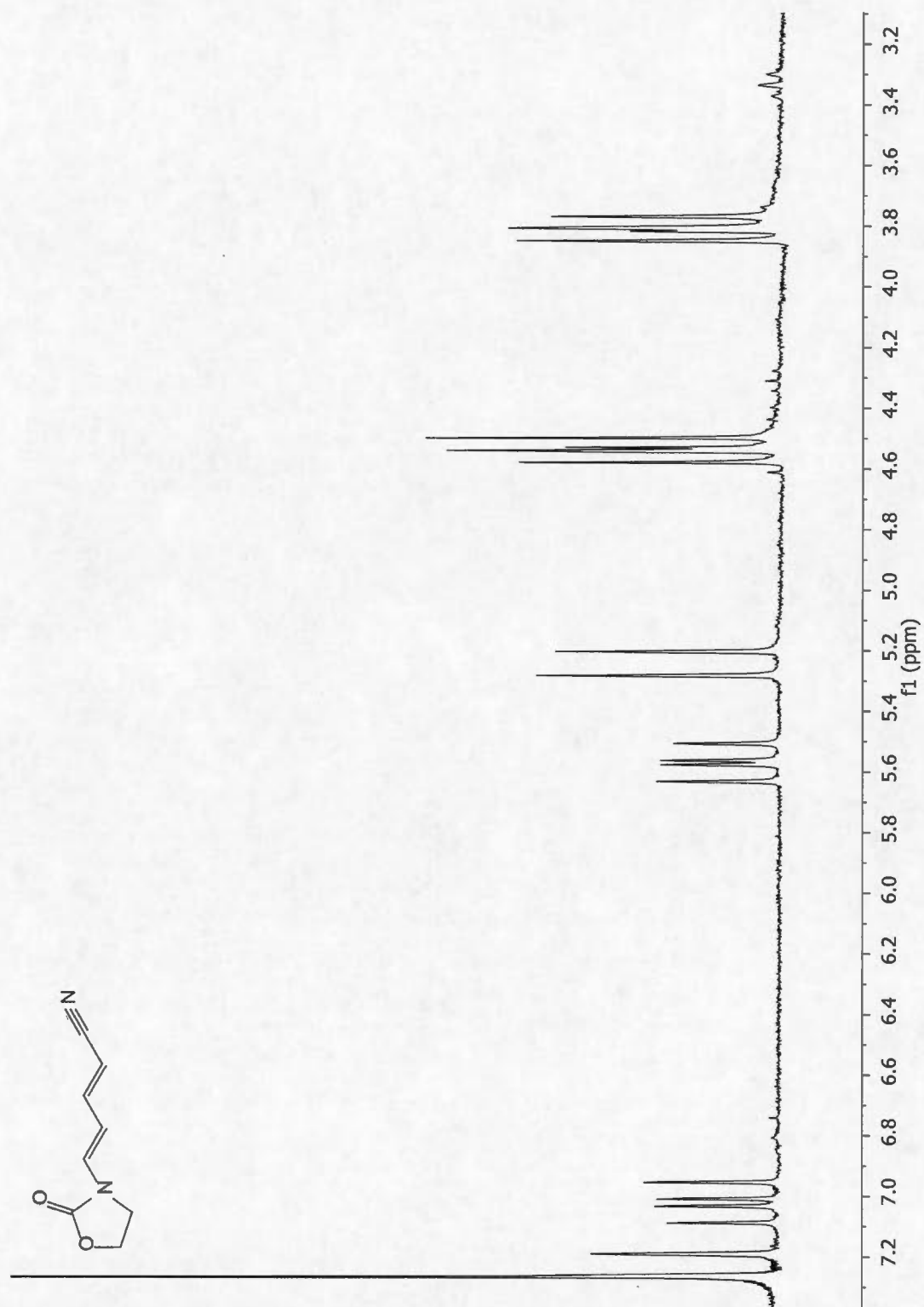
Spectre A.20 5-(2-oxopyrrolidin-2-one)penta-2,4-diénoate de tertbutyle (**201**)

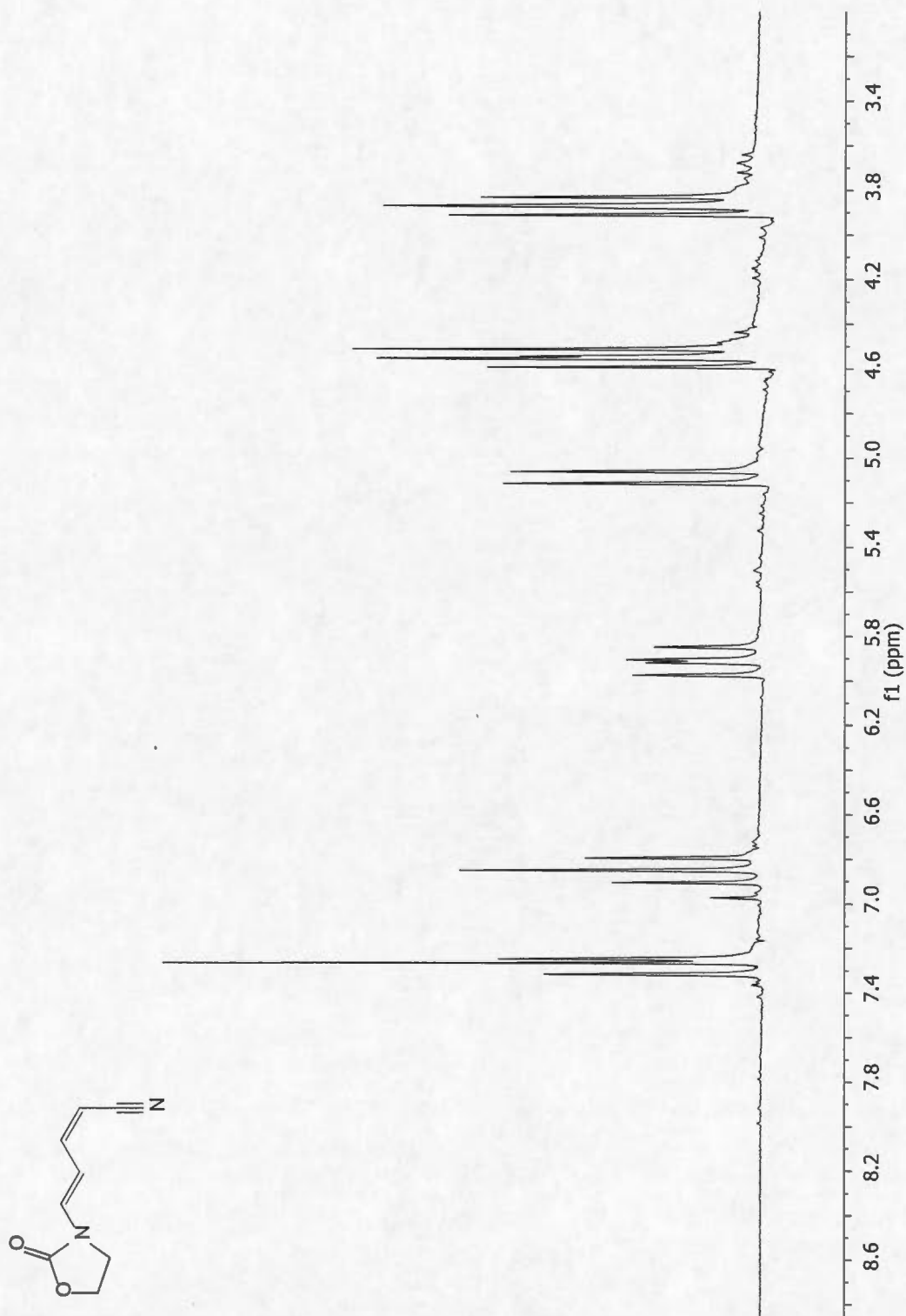
Spectre A.21 5-(éthoxycarbonyl(méthyl)amino)penta-2-4-diénoate de tertbutyle
(203)

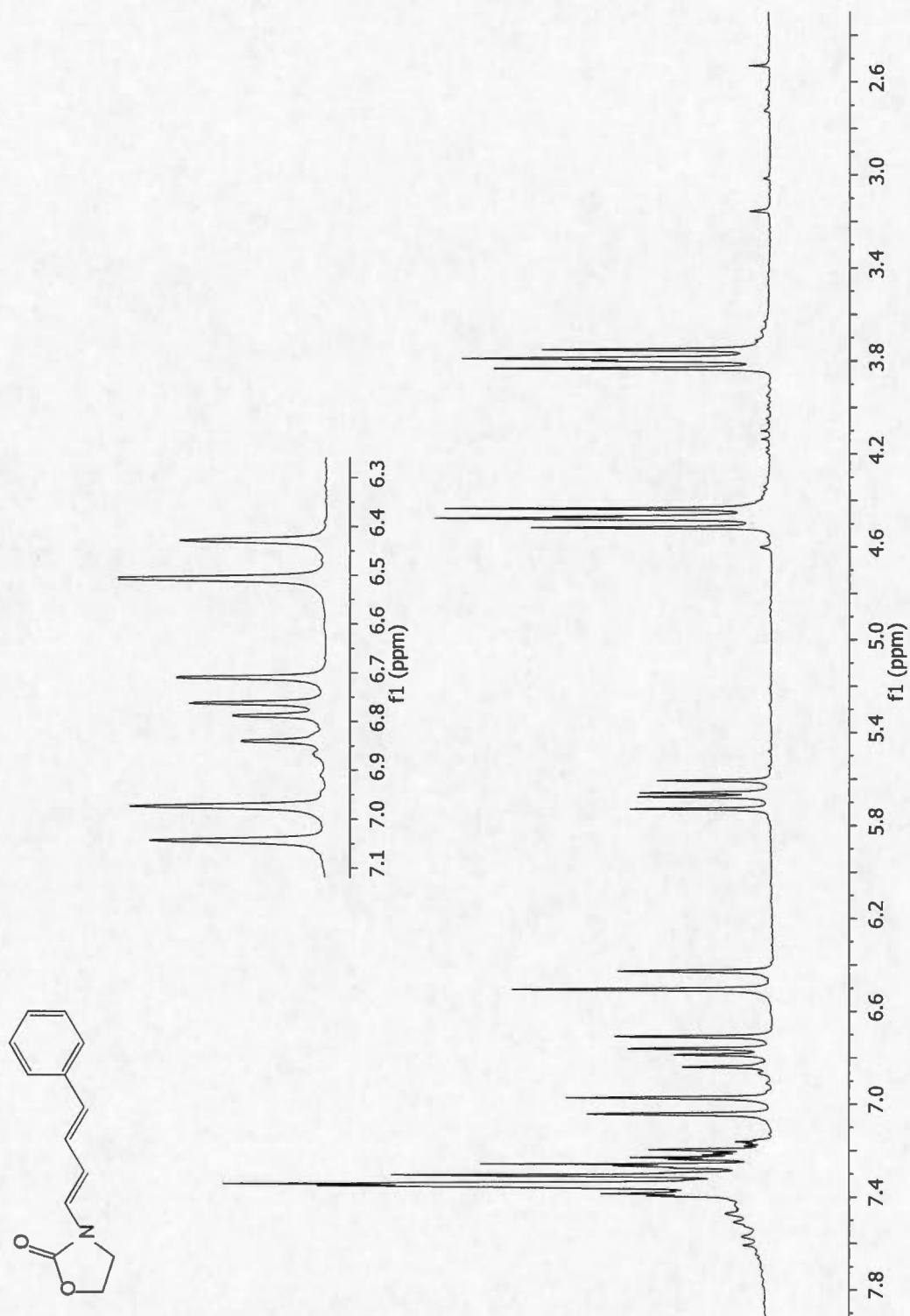


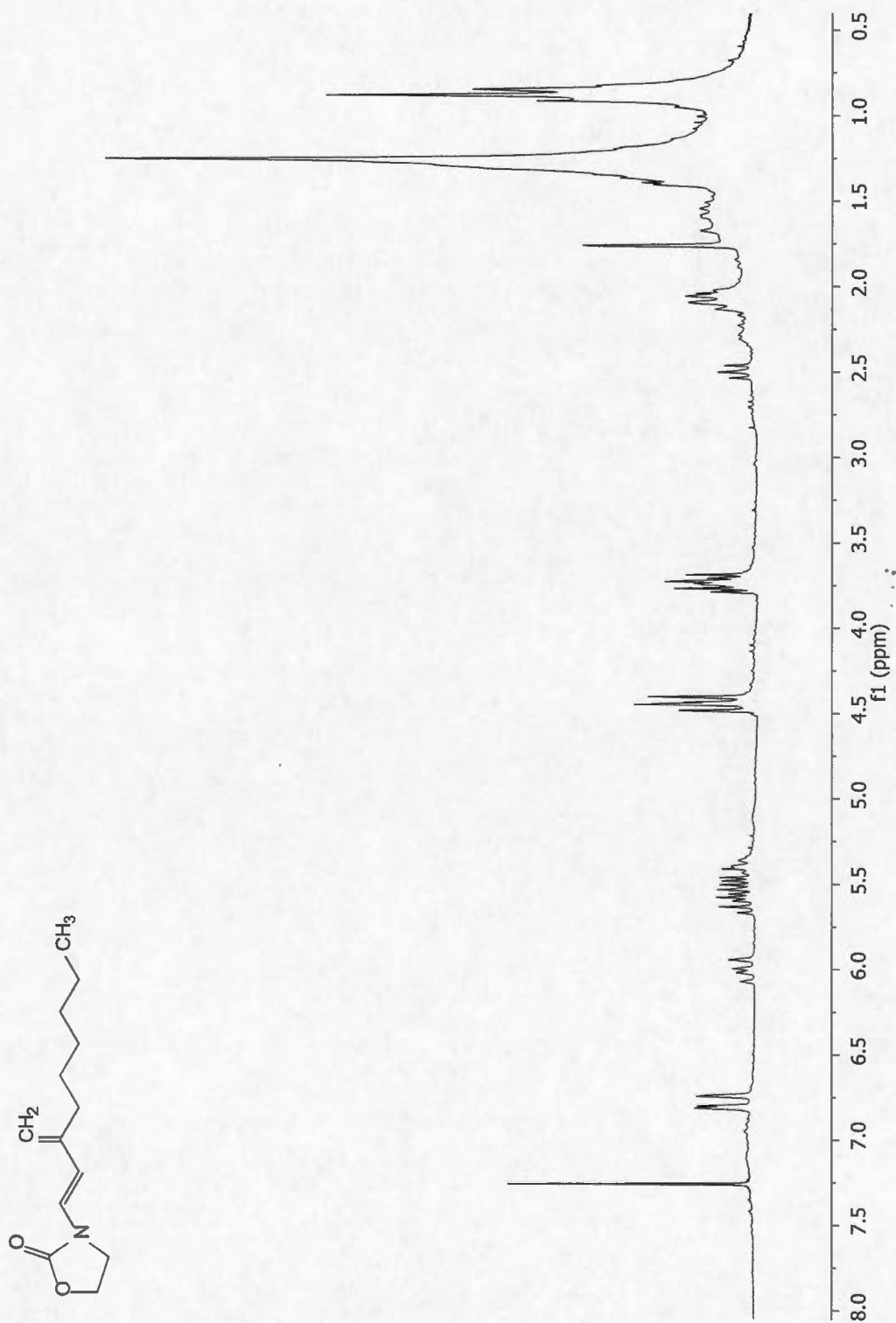
Spectre A.22 5-(N-phenylacétamido)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (204)

Spectre A.23 5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diénoate de méthyle (**207**)

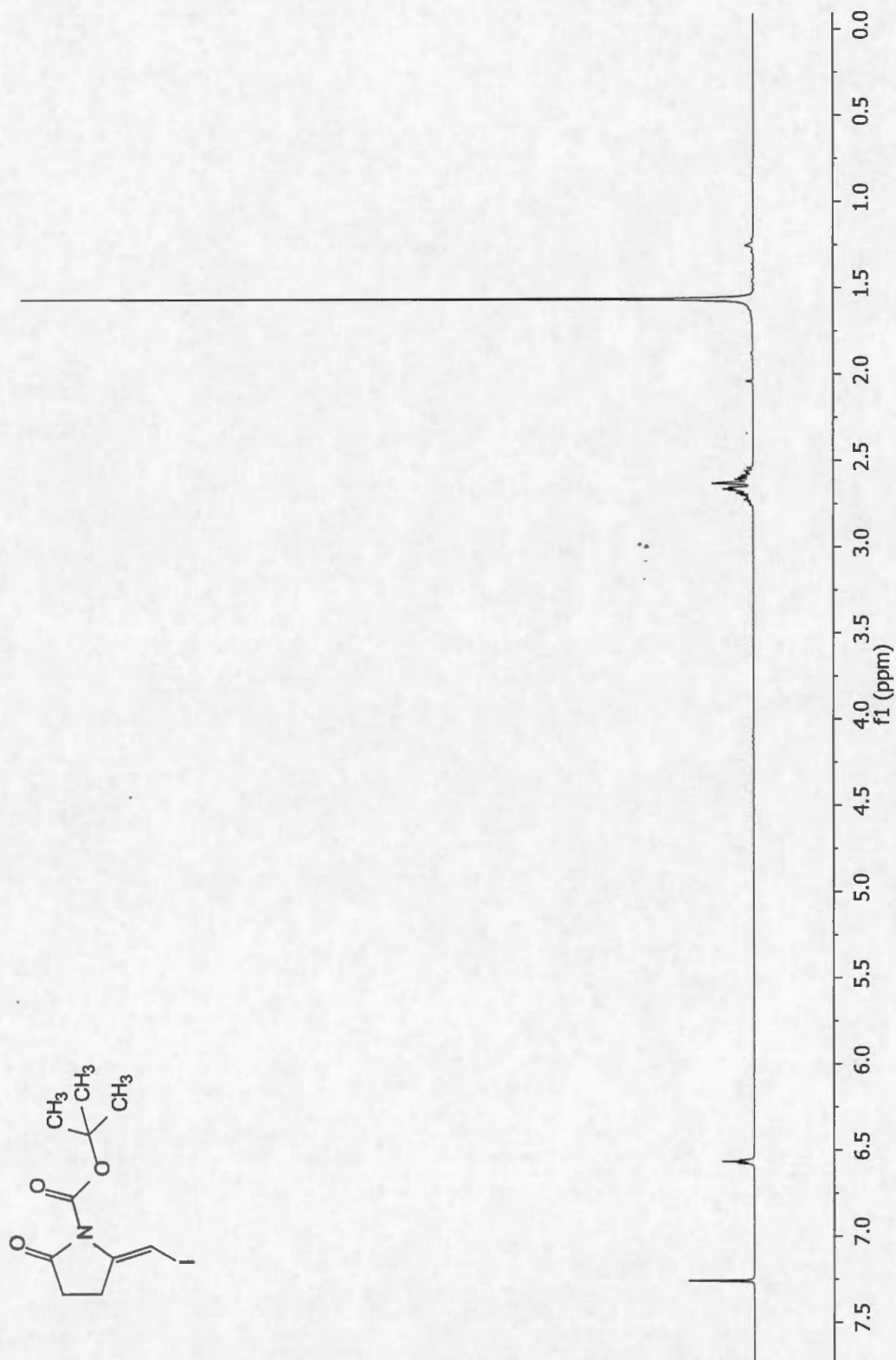
Spectre A.24 (2*E*, 4*E*)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (**209**)

Spectre A.25 (2Z, 4E)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (**210**)

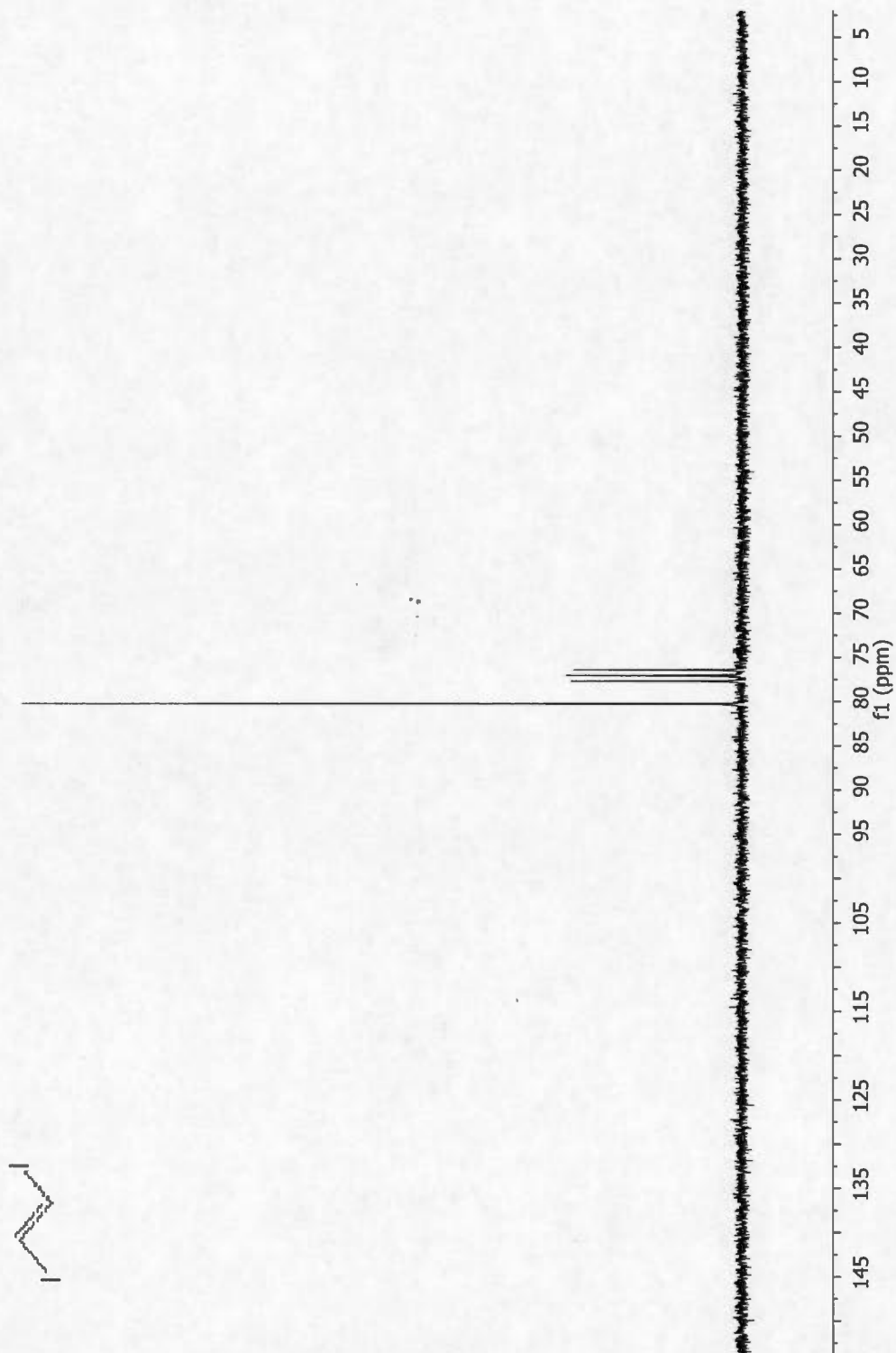
Spectre A.26 3-(4-phénylbuta-1,3-diényl)oxazolidin-2-one (**212**)

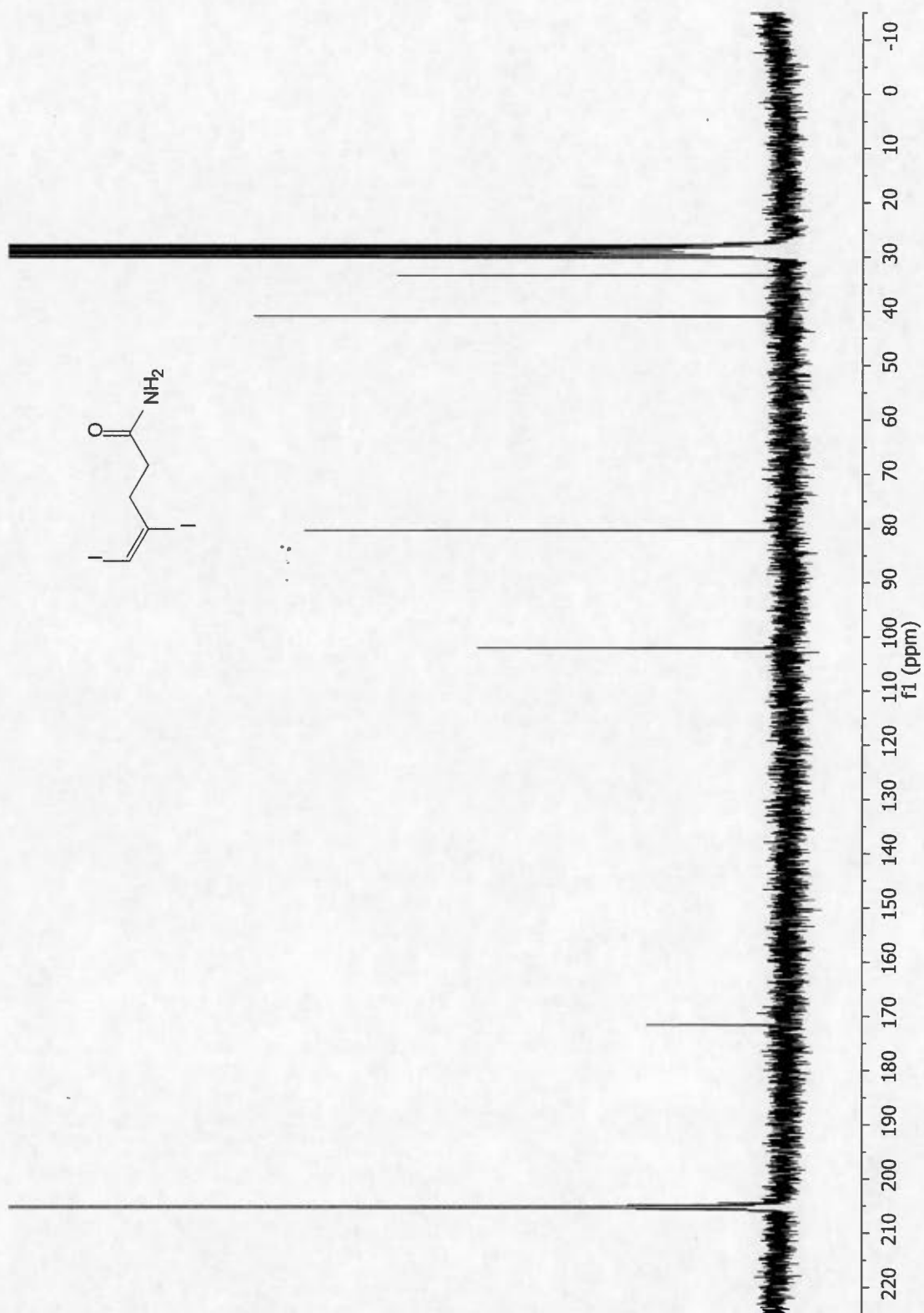
Spectre A.27 3-(3-méthylénénon-1-ényl)oxazolidin-2-one (214)

Spectre A.28 2-(4-tertbutoxy-4-oxobut-2-énylidène)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylate de tertbutyle (**227**)

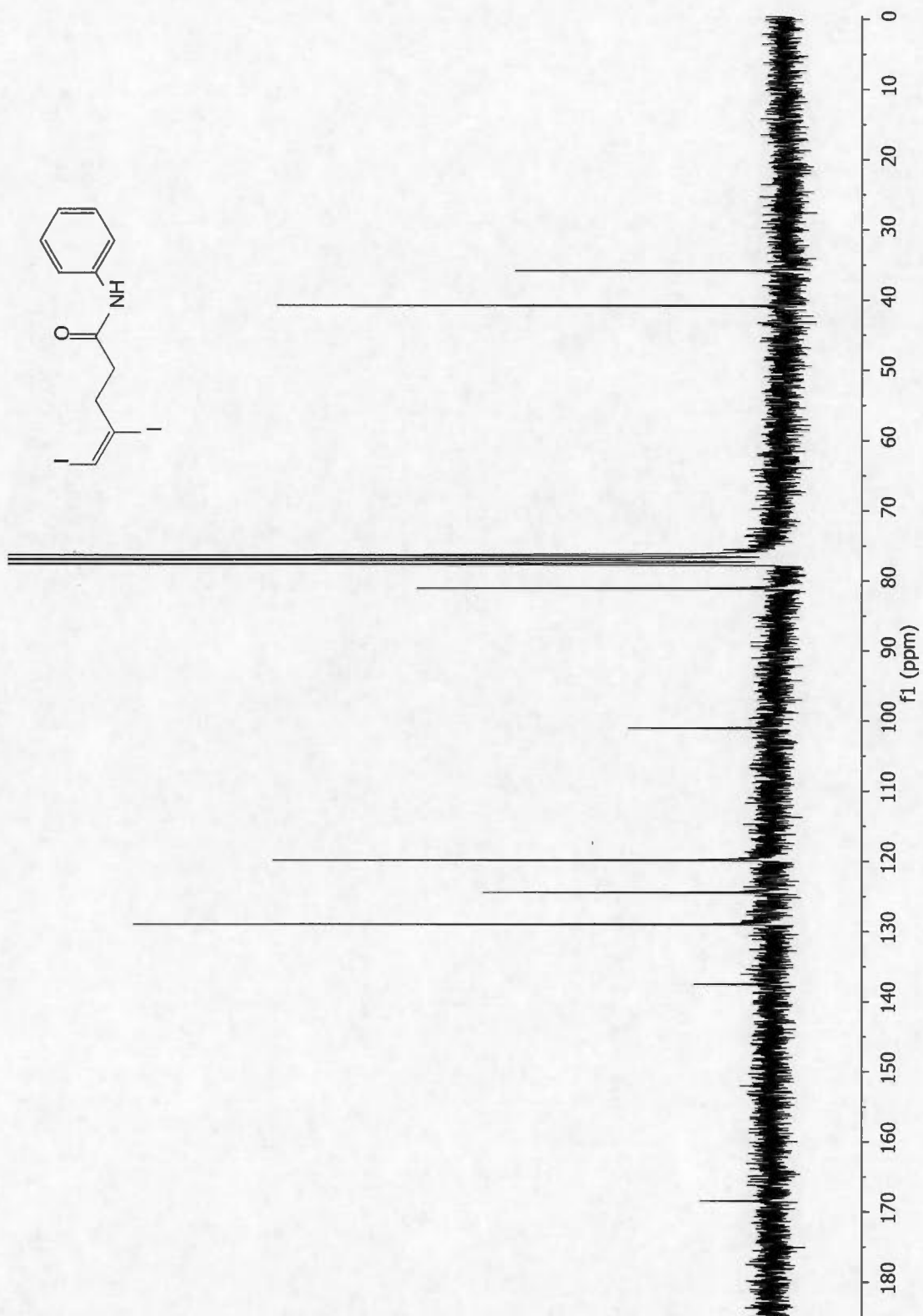


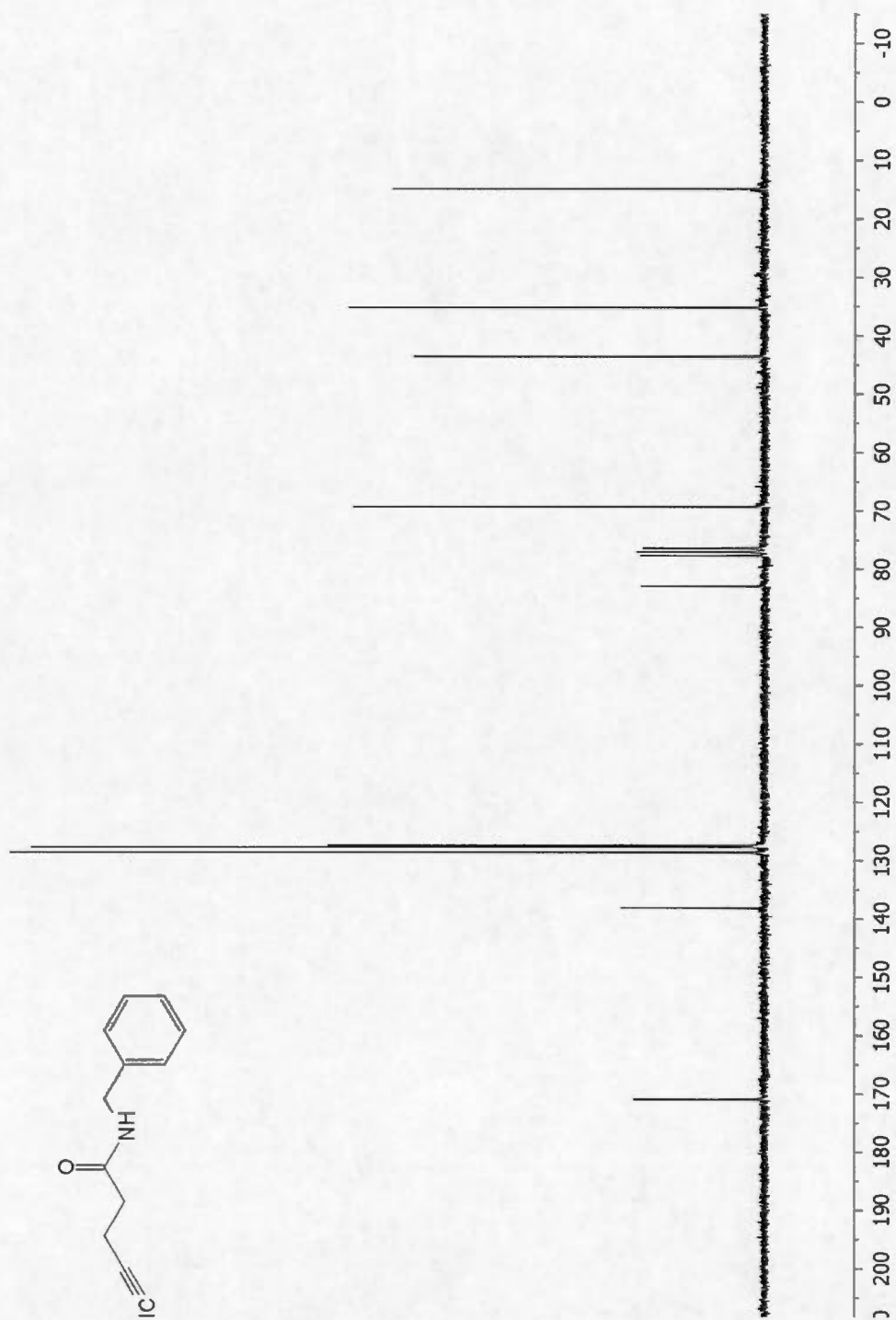
Spectre A.29 1,2-diiodoéthène (17)

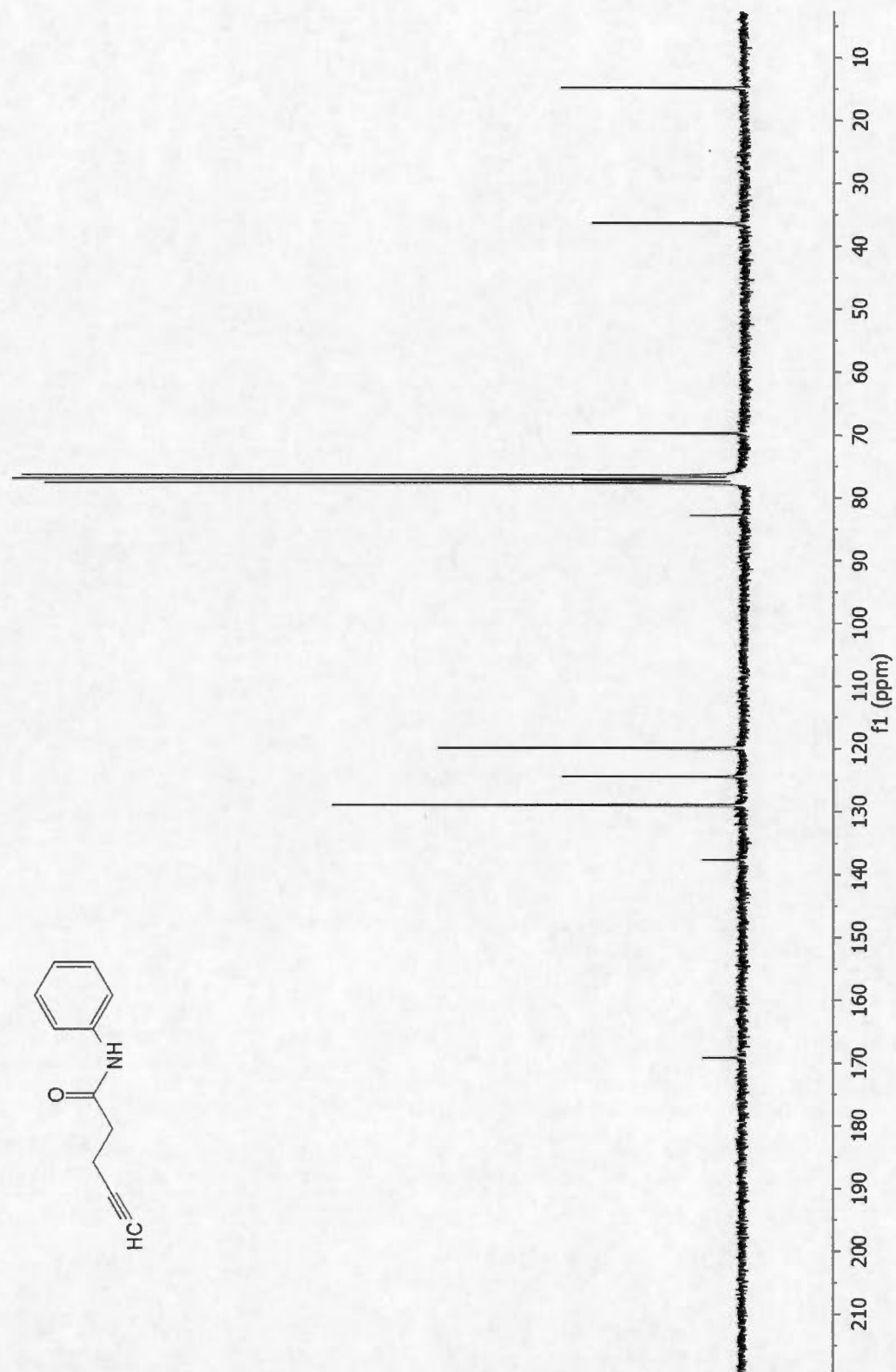


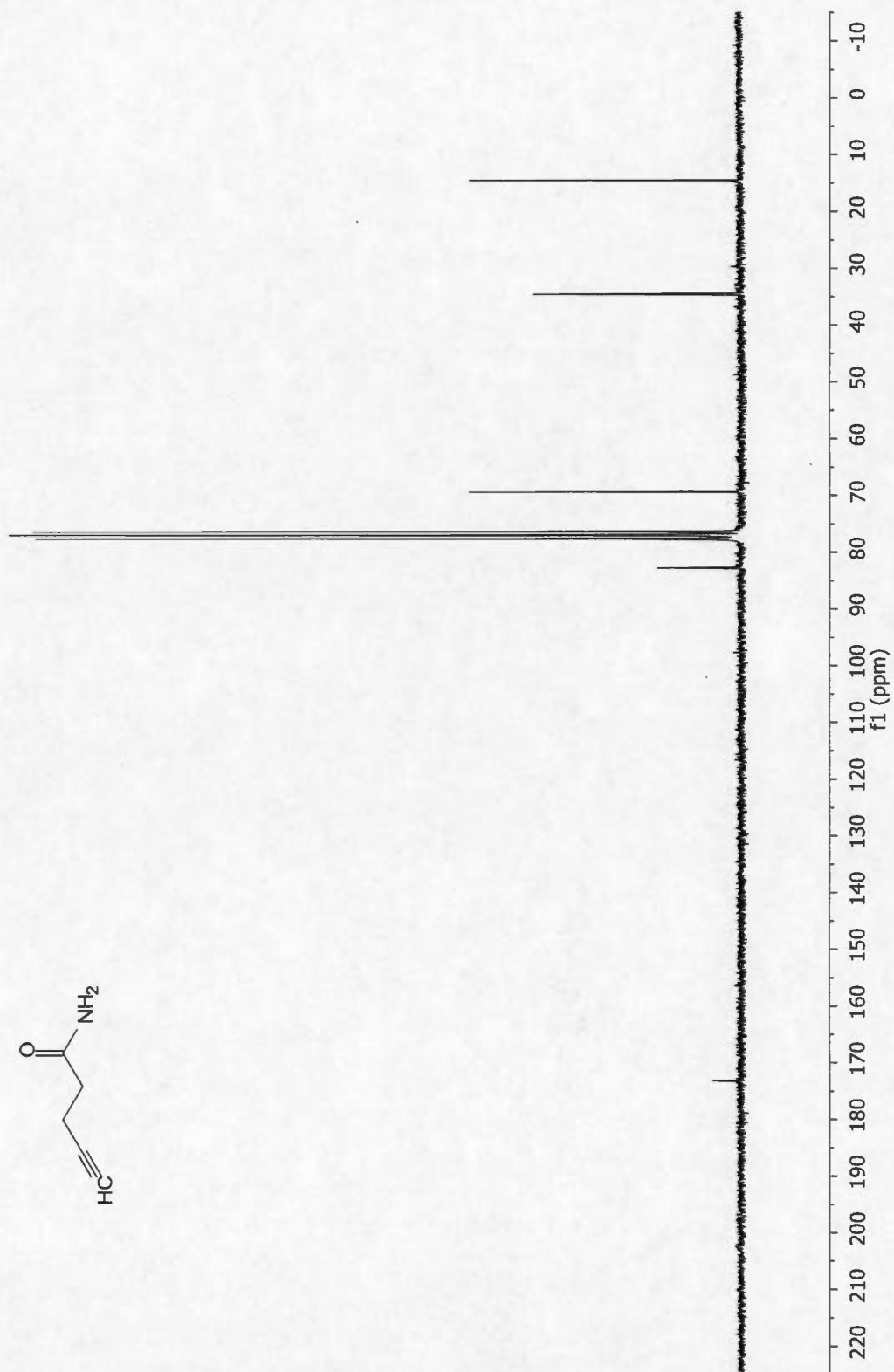
Spectre A.30 4,5-diiodopent-4-énamide (**24** R''=H)

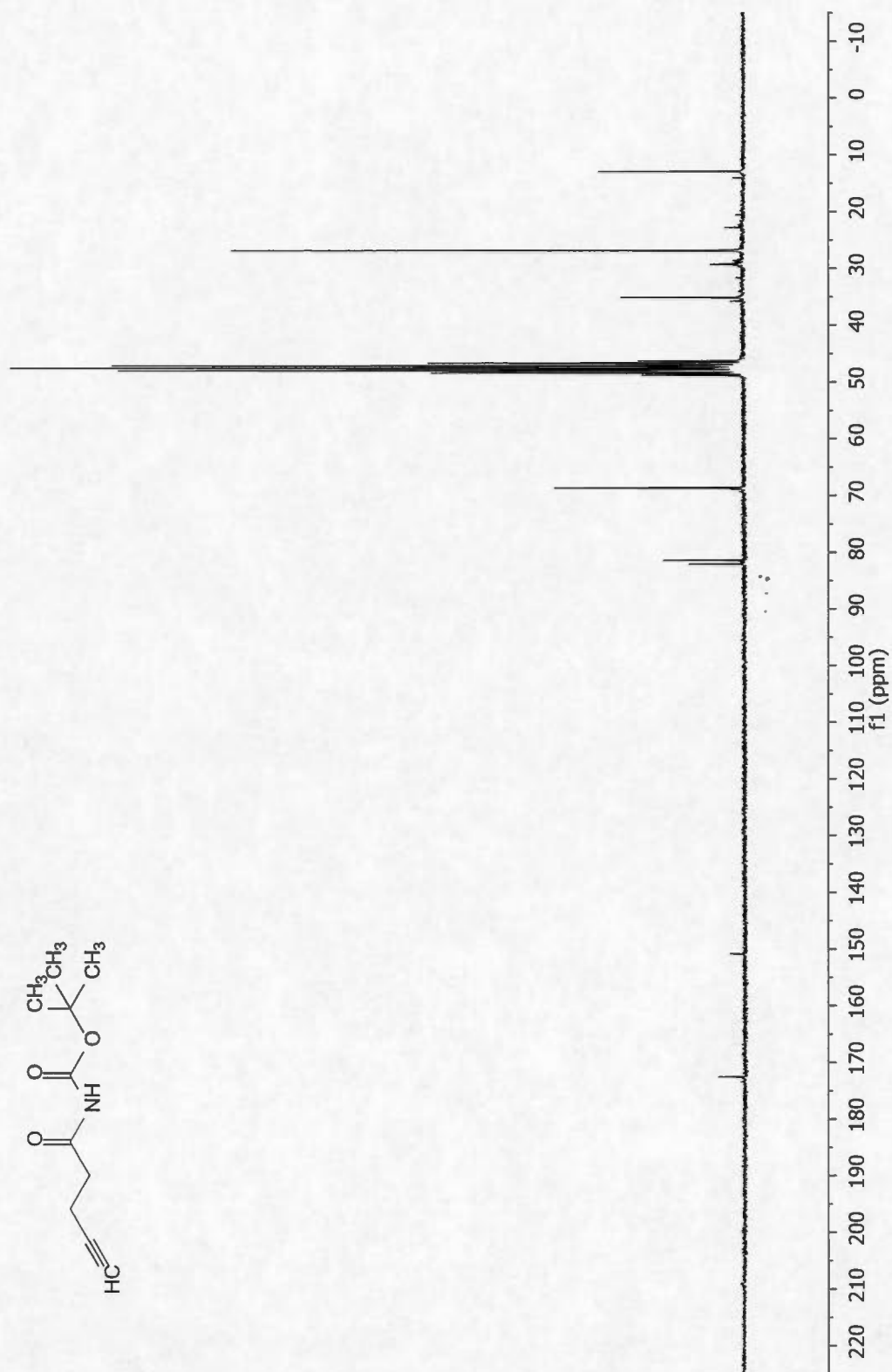
Spectre A.31 4,5-diiodo-N-phénylpent-4-énamide (**24** R''=Ph)



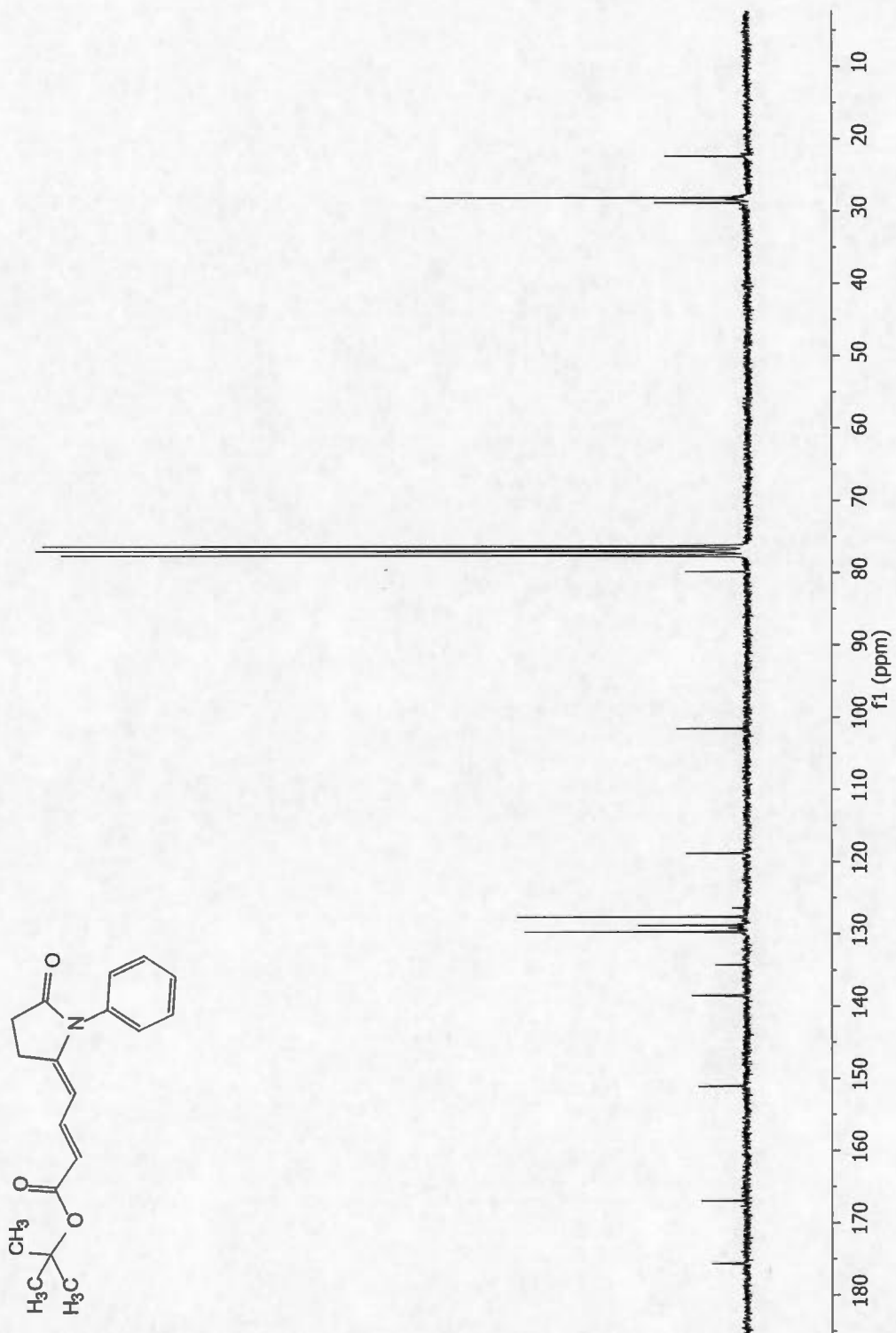
Spectre A.32 N-benzylpent-4-ynamide (**60**)

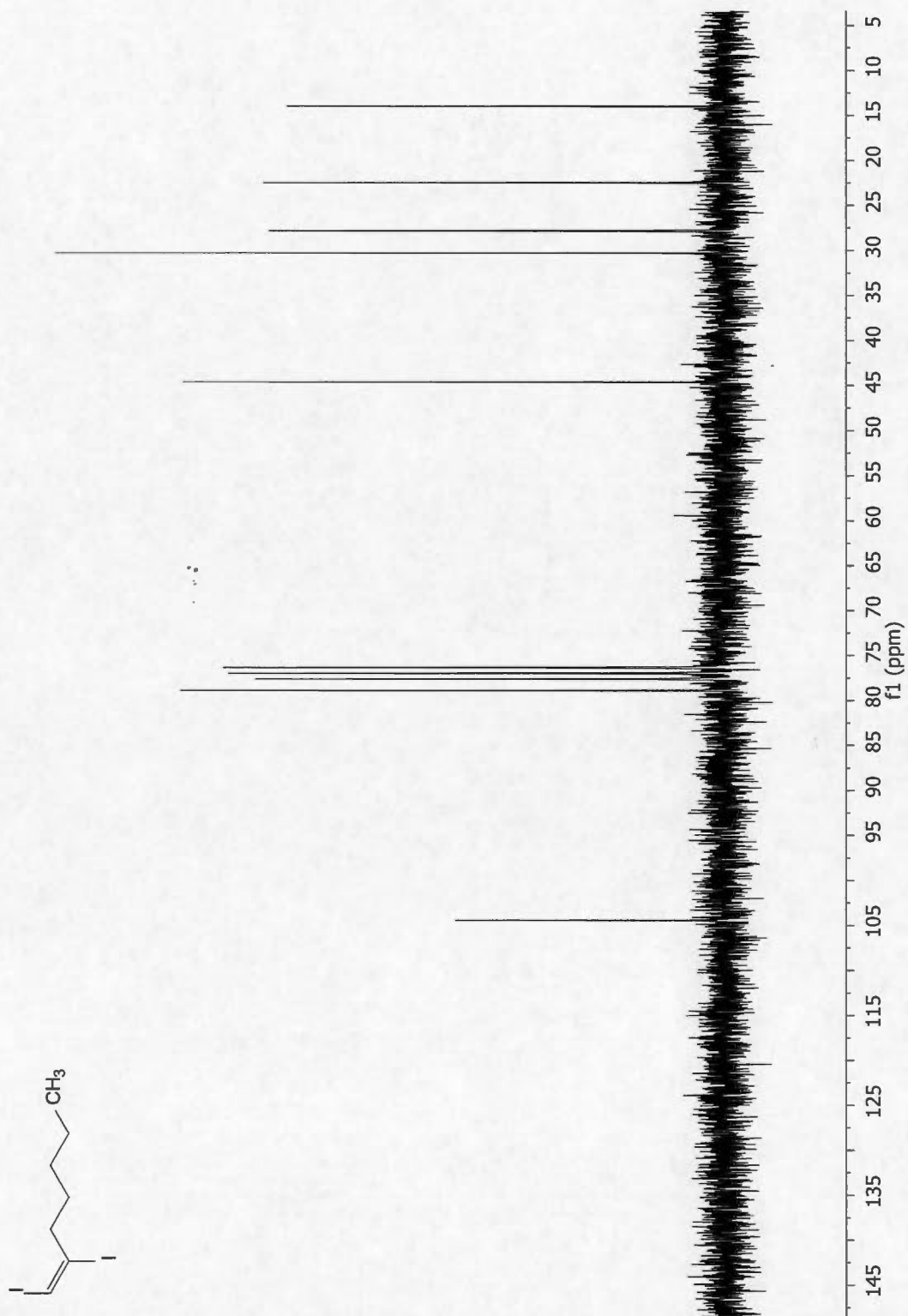
Spectre A.33 N-phénylpent-4-ynamide (**61**)

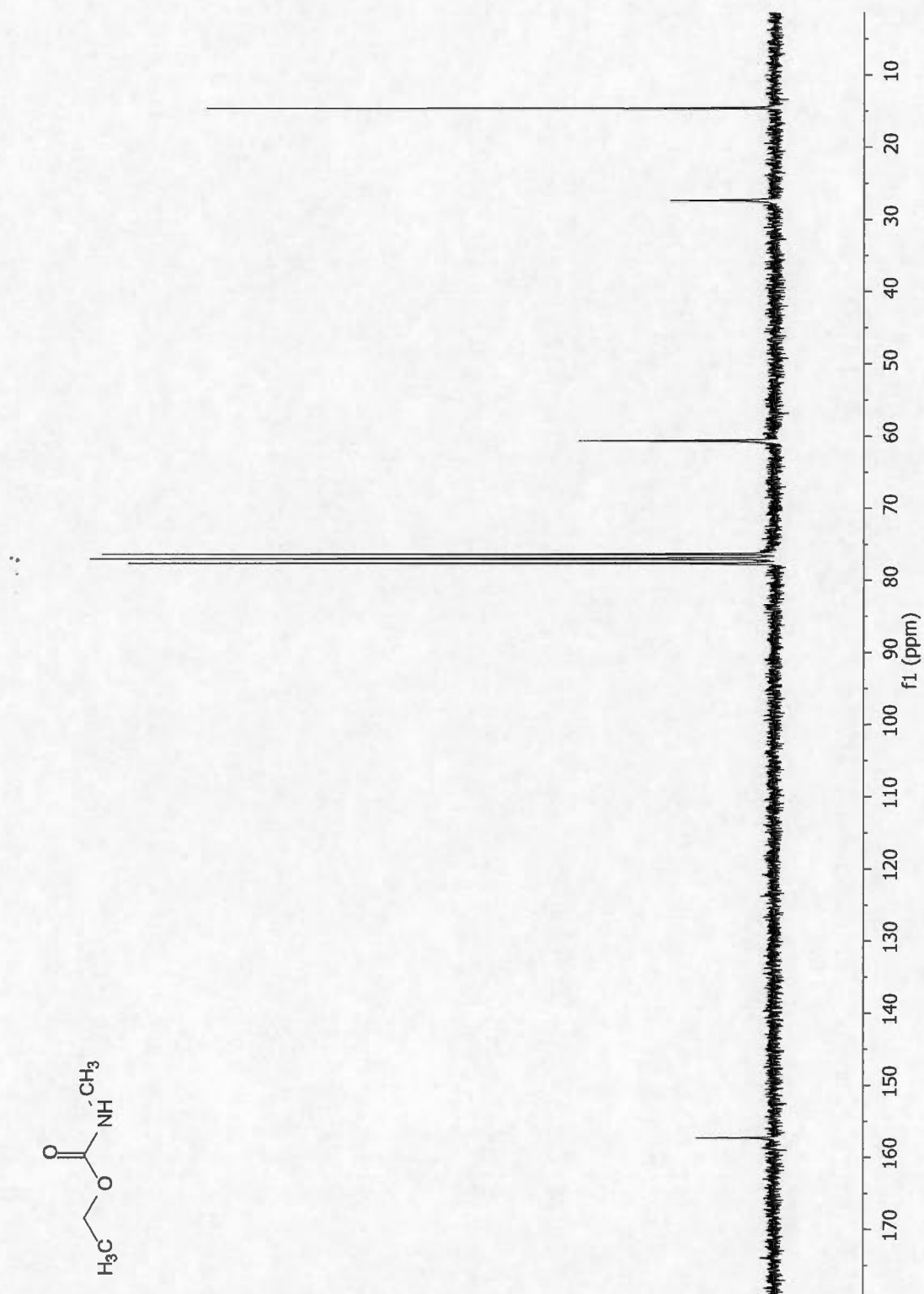
Spectre A.34 pent-4-ynamide (**62**)

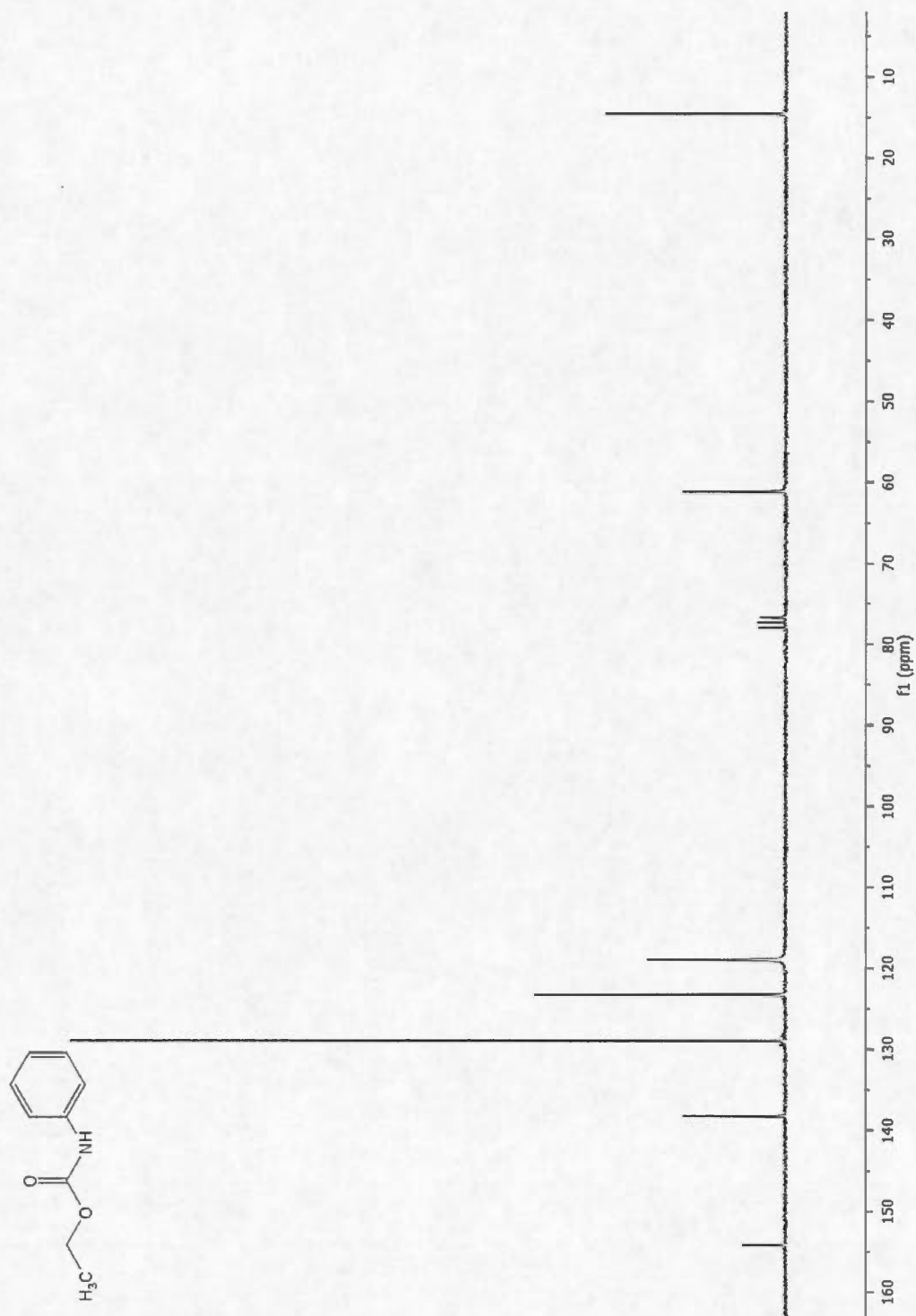
Spectre A.35 N-(tert-butoxycarbonyl)pent-4-ynamide (**63**)

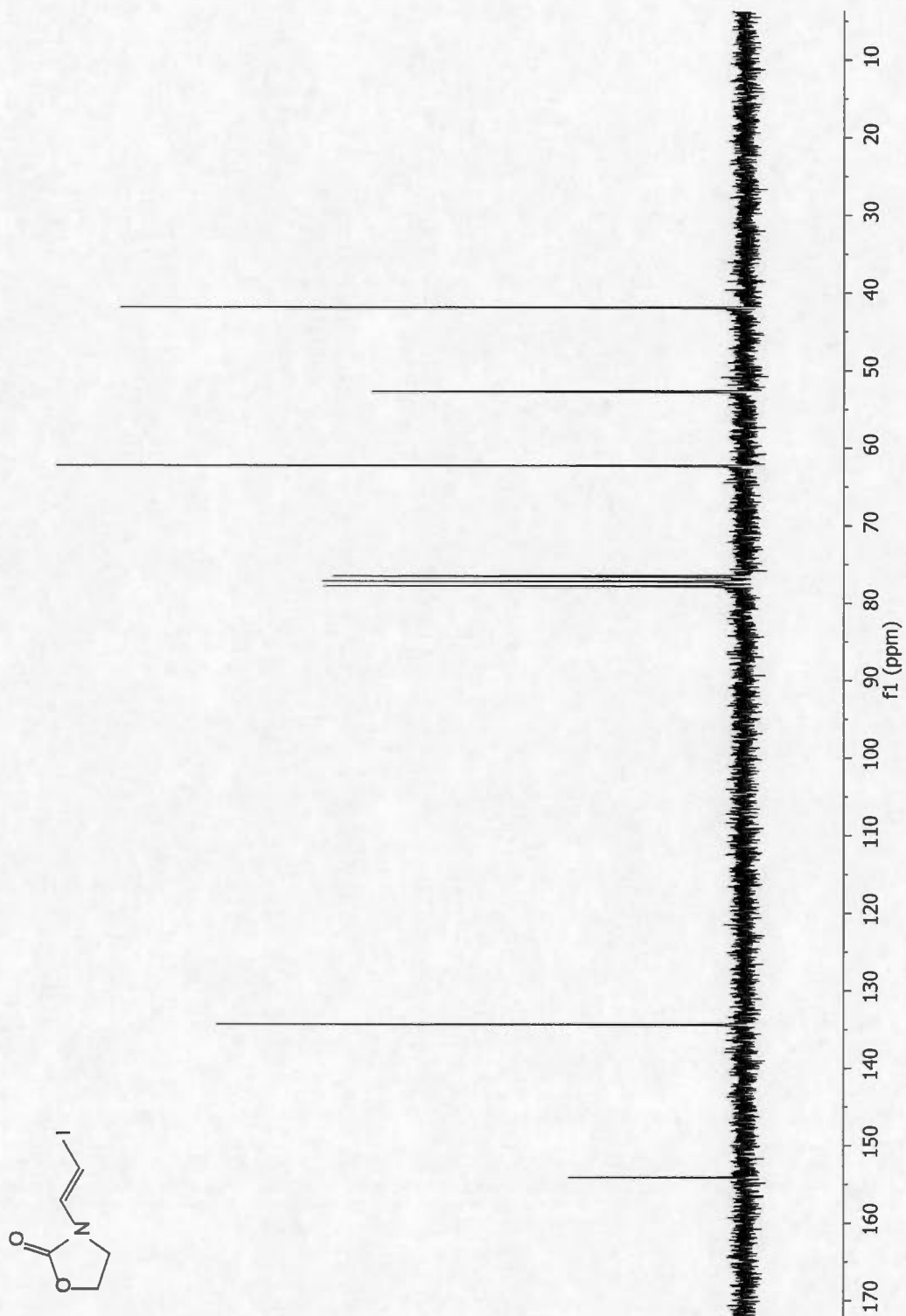
Spectre A.36 2-(iodométhylène)-N-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-5-one (**75**)

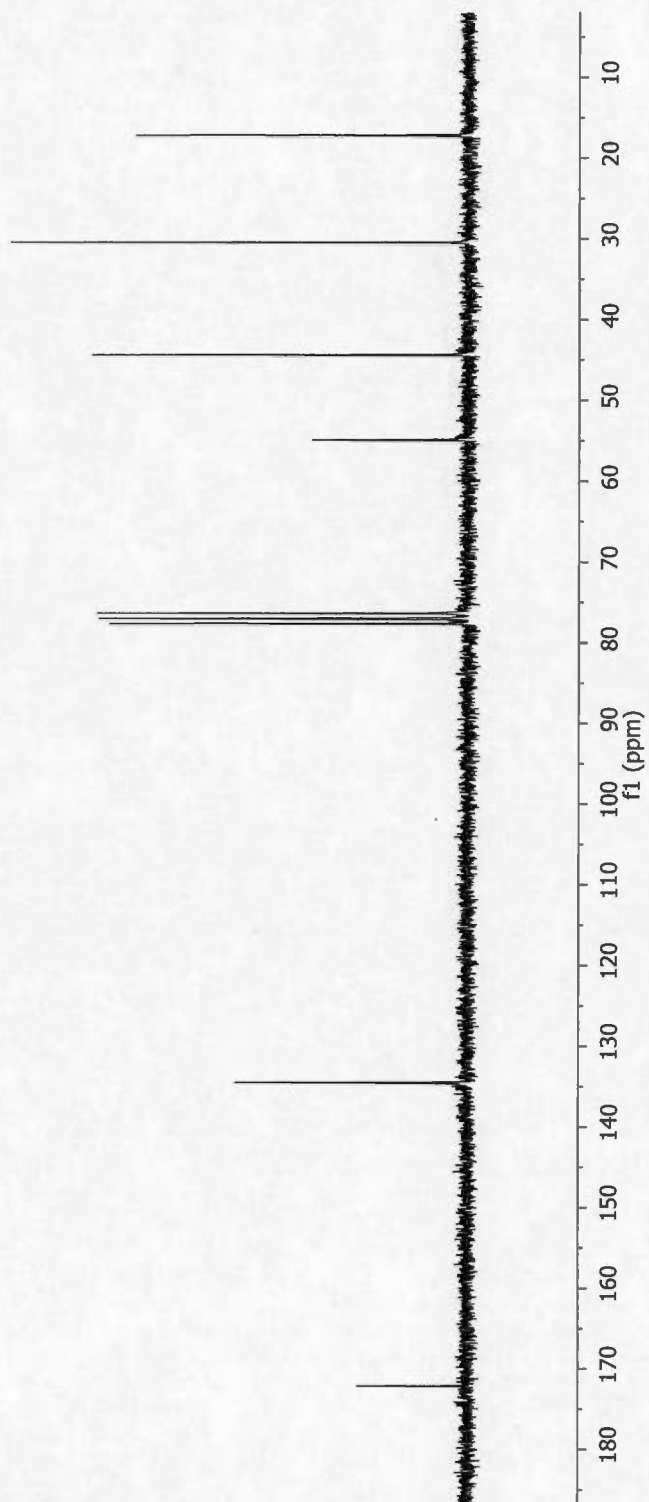
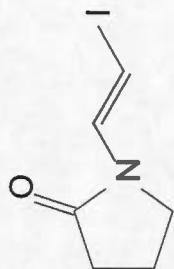
Spectre A.37 4-(5-oxo-N-phénylpyrrolidin-2-ylidène)but-2-énoate de tertbutyle (84)

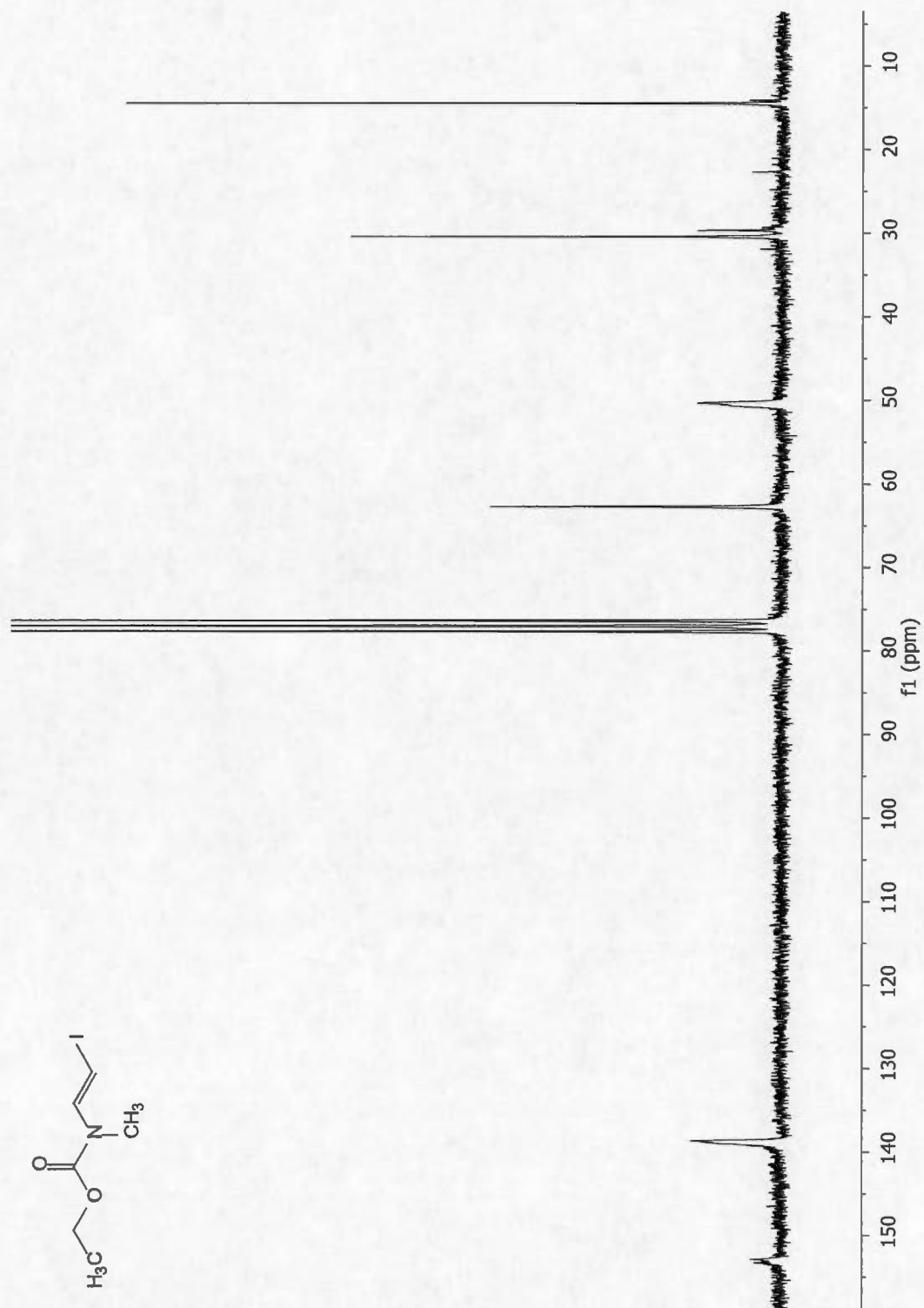
Spectre A.38 1,2-diiodoheptène (181)

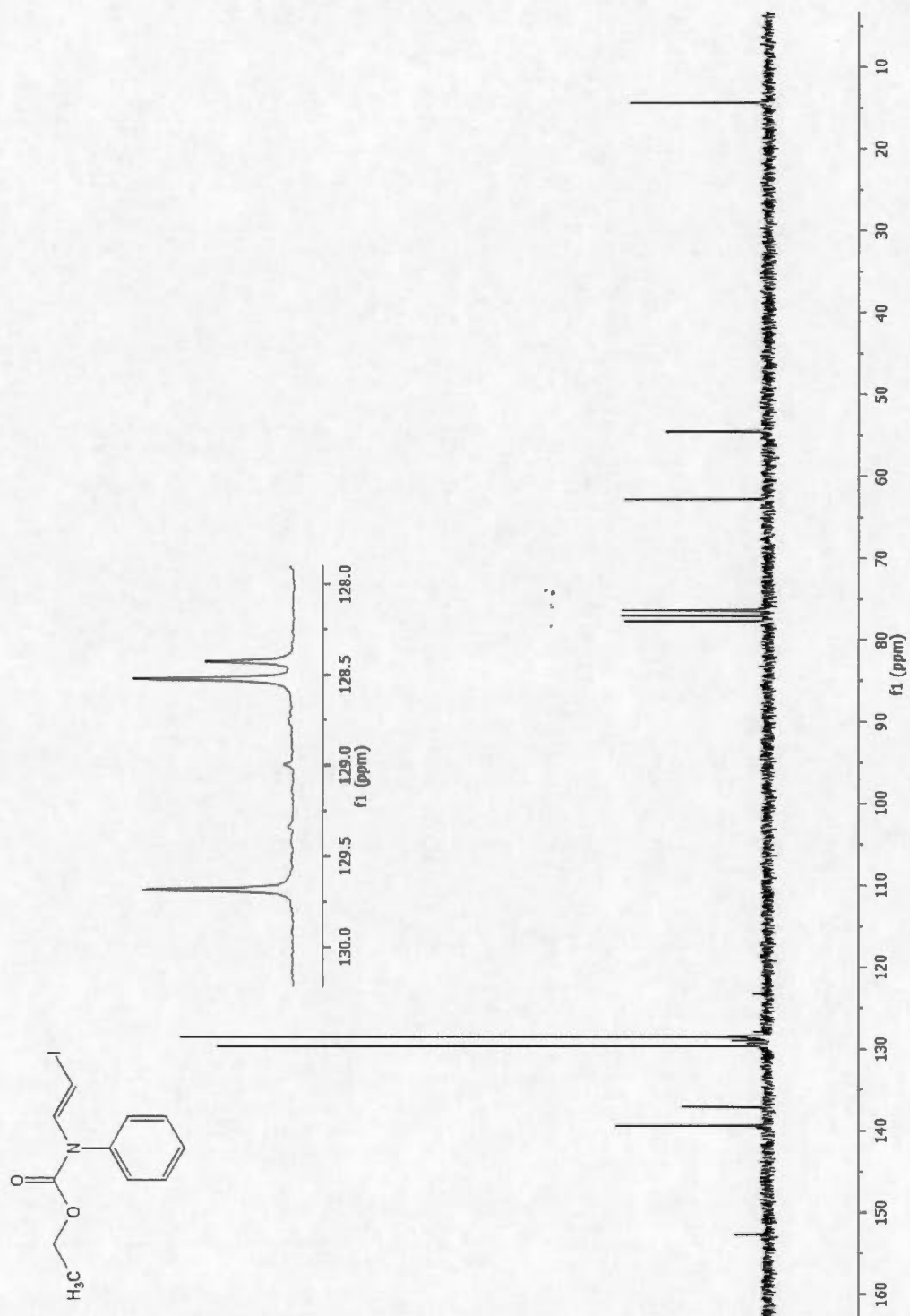
Spectre A.39 Éthylméthylcarbamate (183)

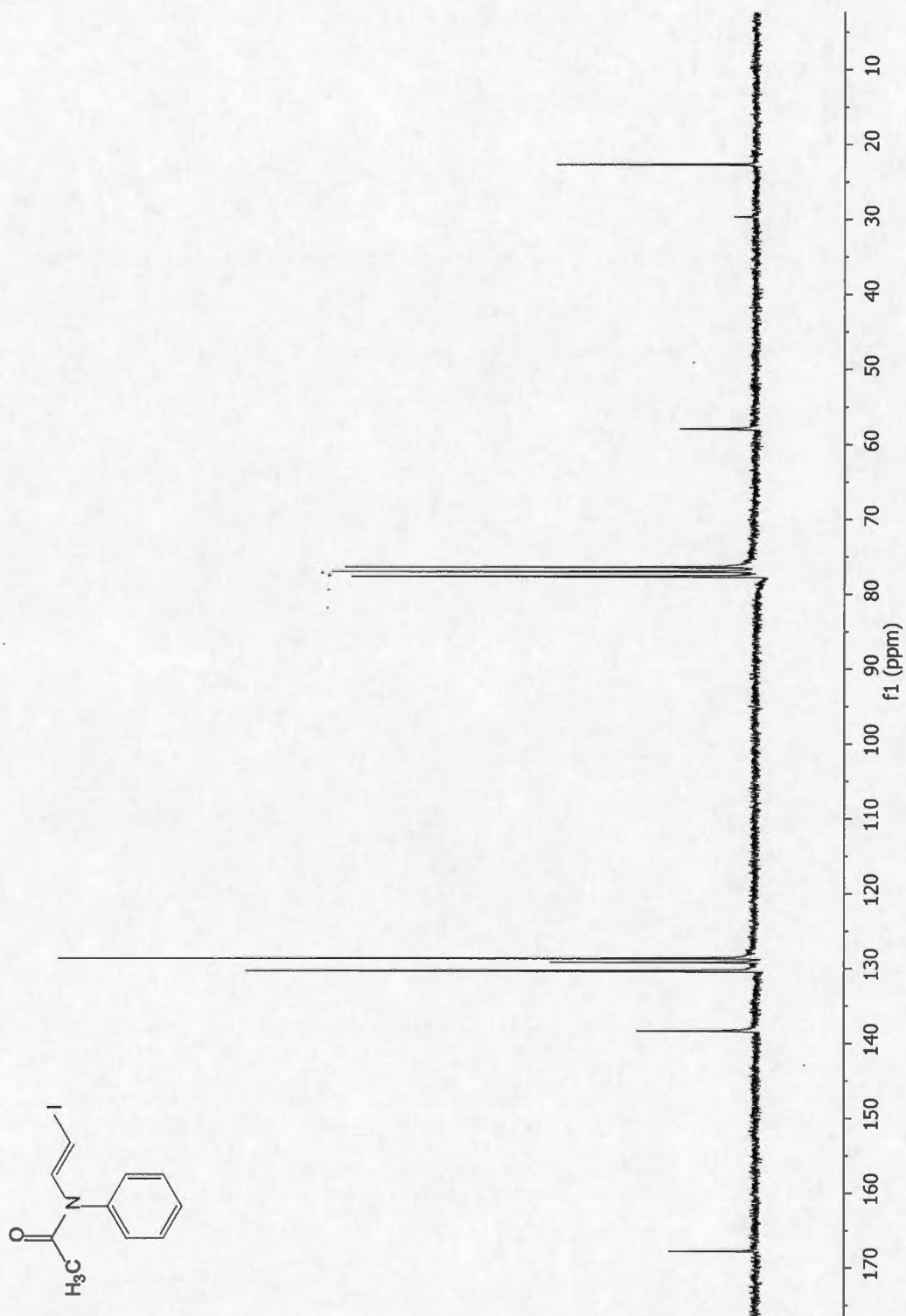
Spectre A.40 Éthyl phénylcarbamate (185)

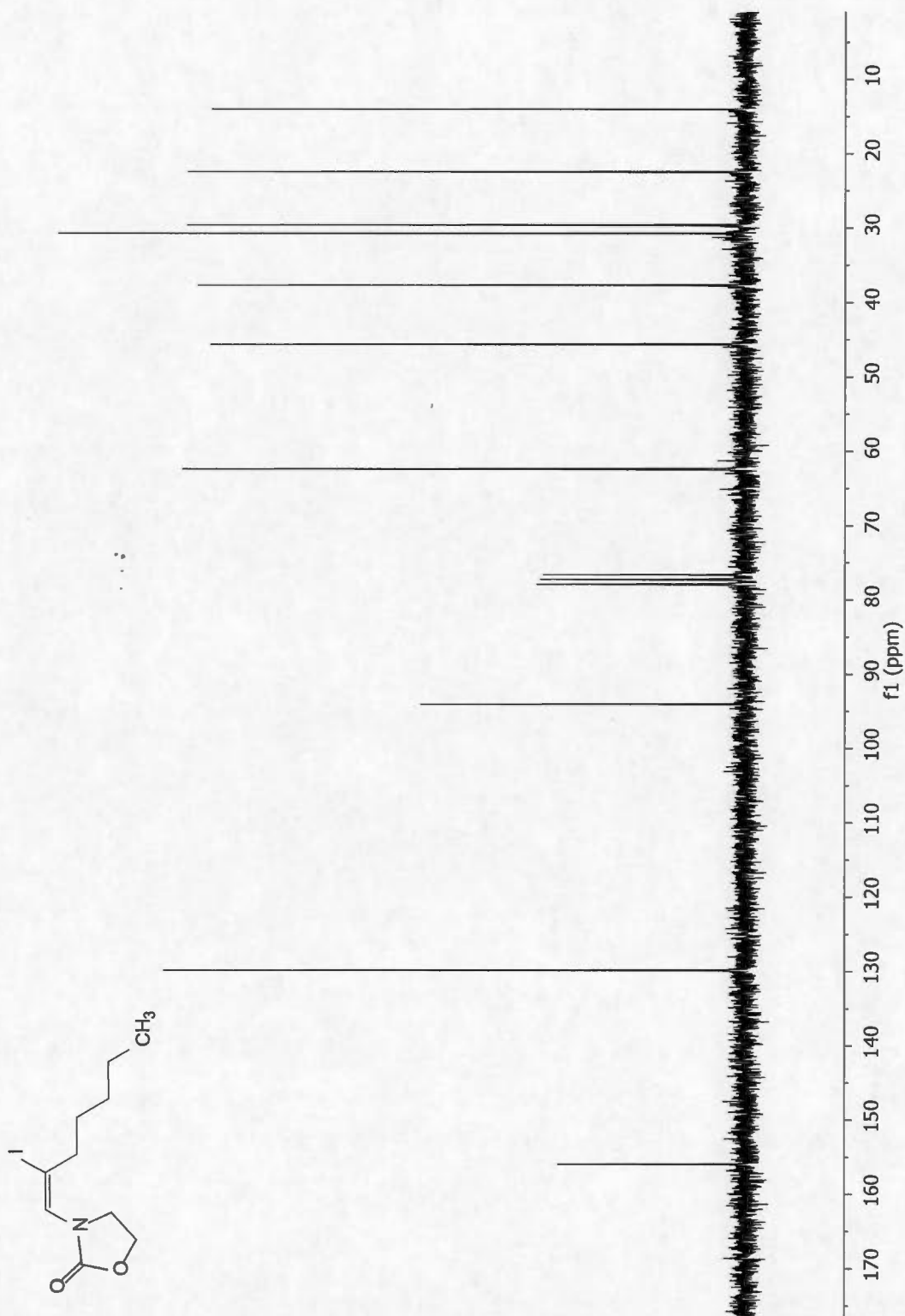
Spectre A.41 1-(2-iodovinyl)oxazolidin-2-one (187)

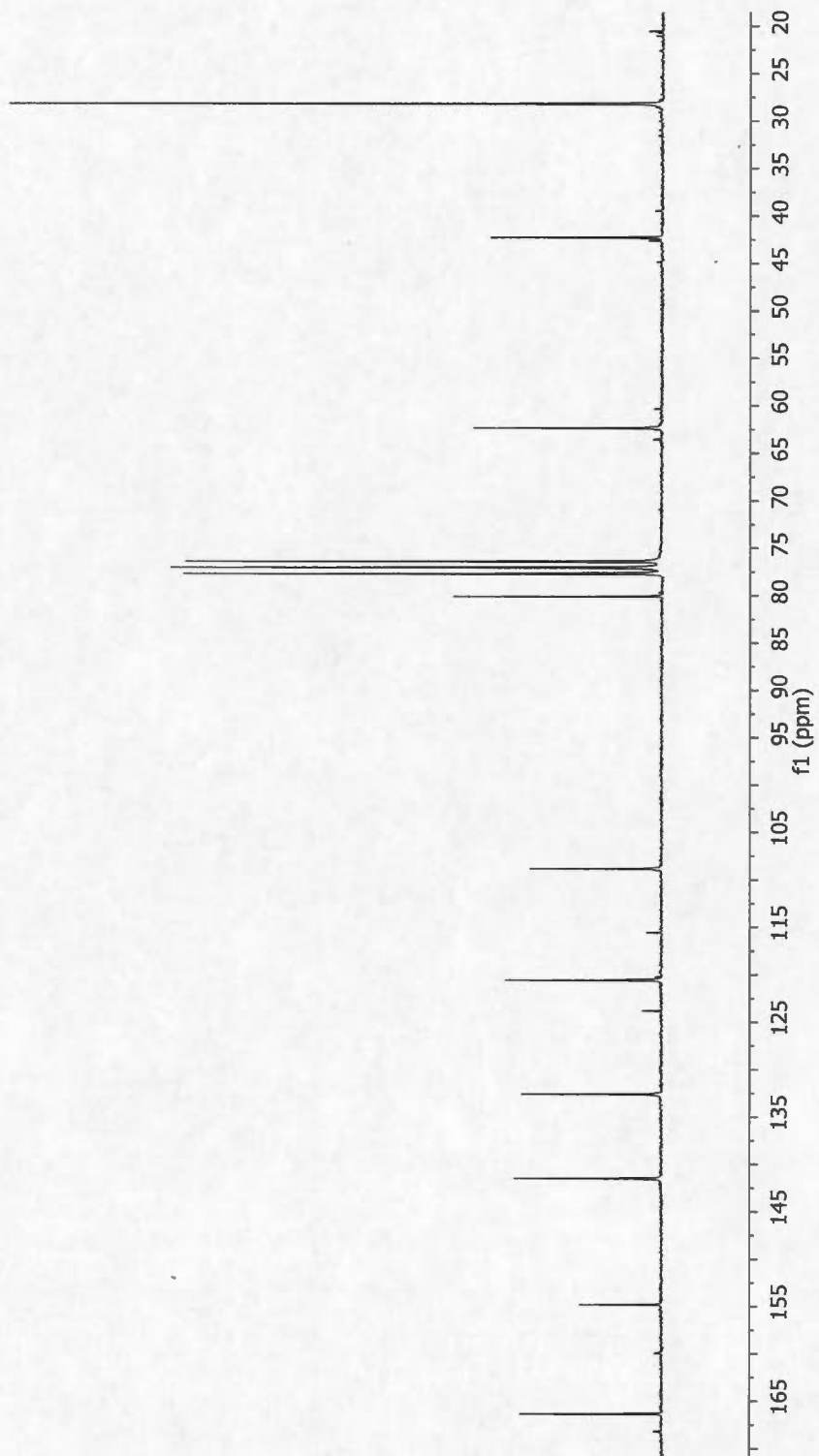
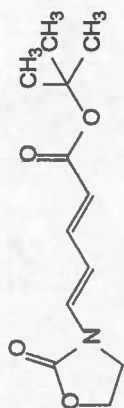
Spectre A.42 1-(2-iodovinyl)pyrrolidin-2-one (189)

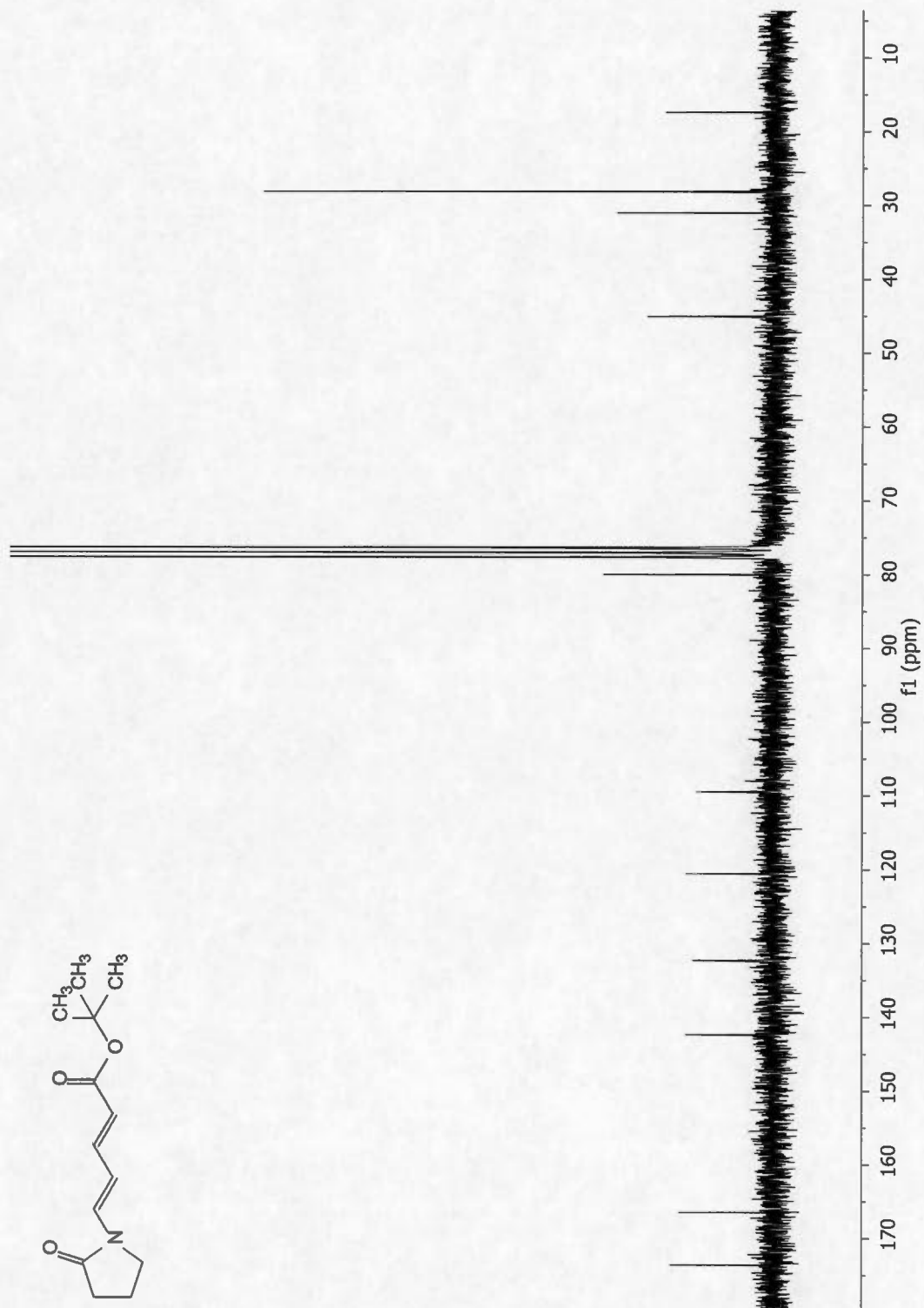
Spectre A.43 2-iodovinyl(méthyl)carbamate d'éthyle (**190**)

Spectre A.44 2-iodovinyl(phényl)carbamate d'éthyle (193)

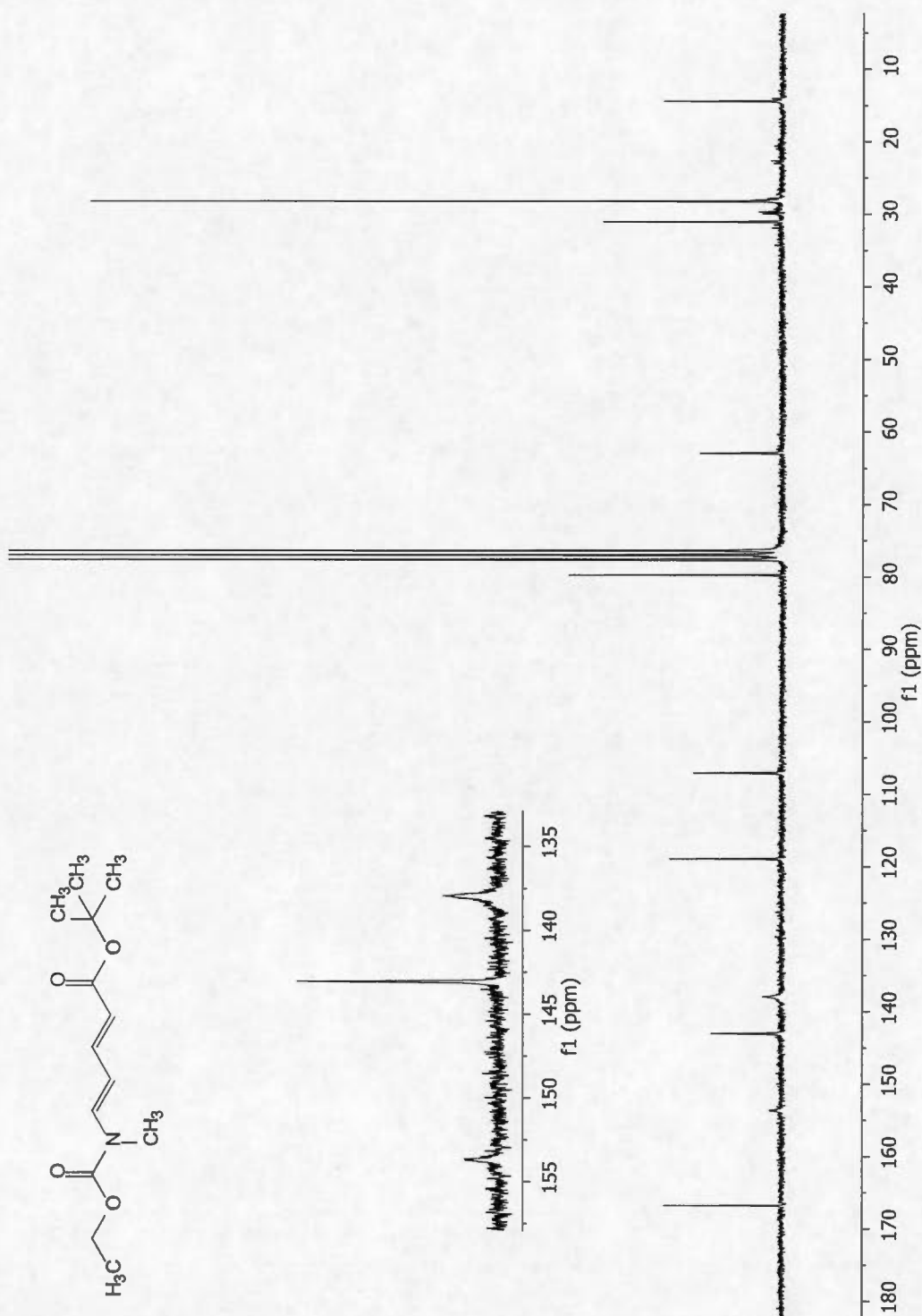
Spectre A.45 *N*-(2-iodovinyl)-*N*-phénylacétamide (**195**)

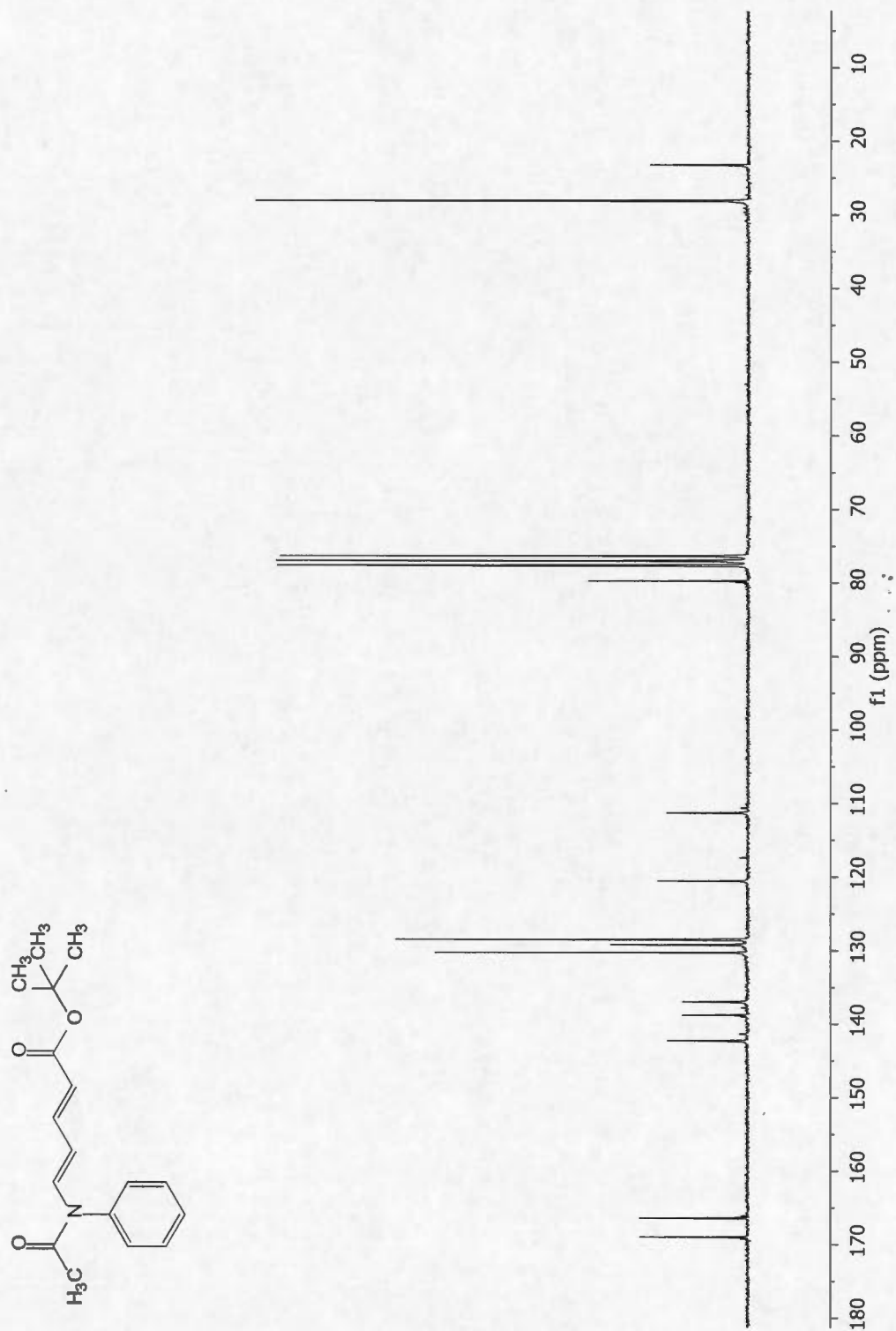
Spectre A.46 3-(2-iodohept-1-ényl)oxazolidi-2-one (**196**)

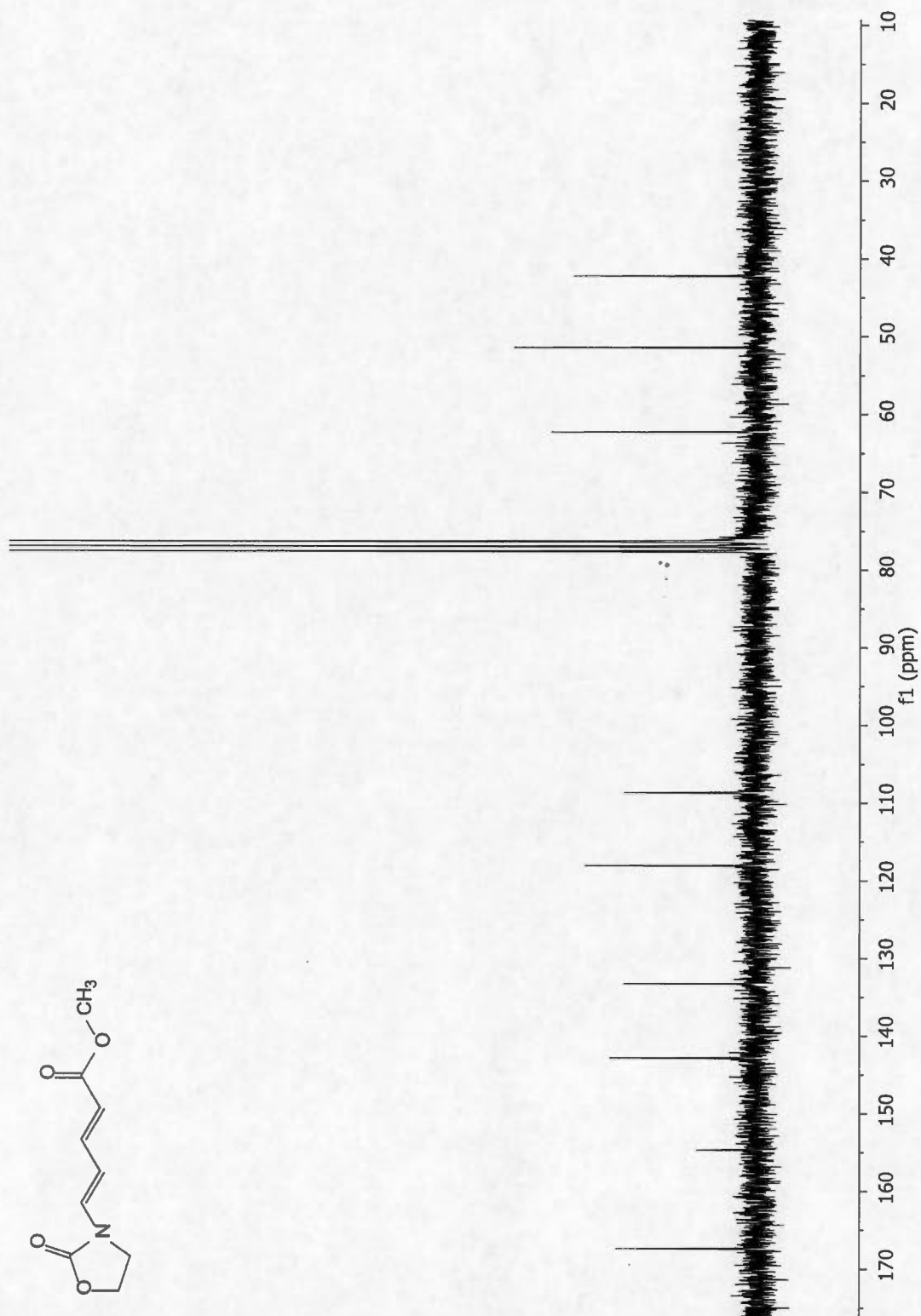
Spectre A.47 5-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (198)

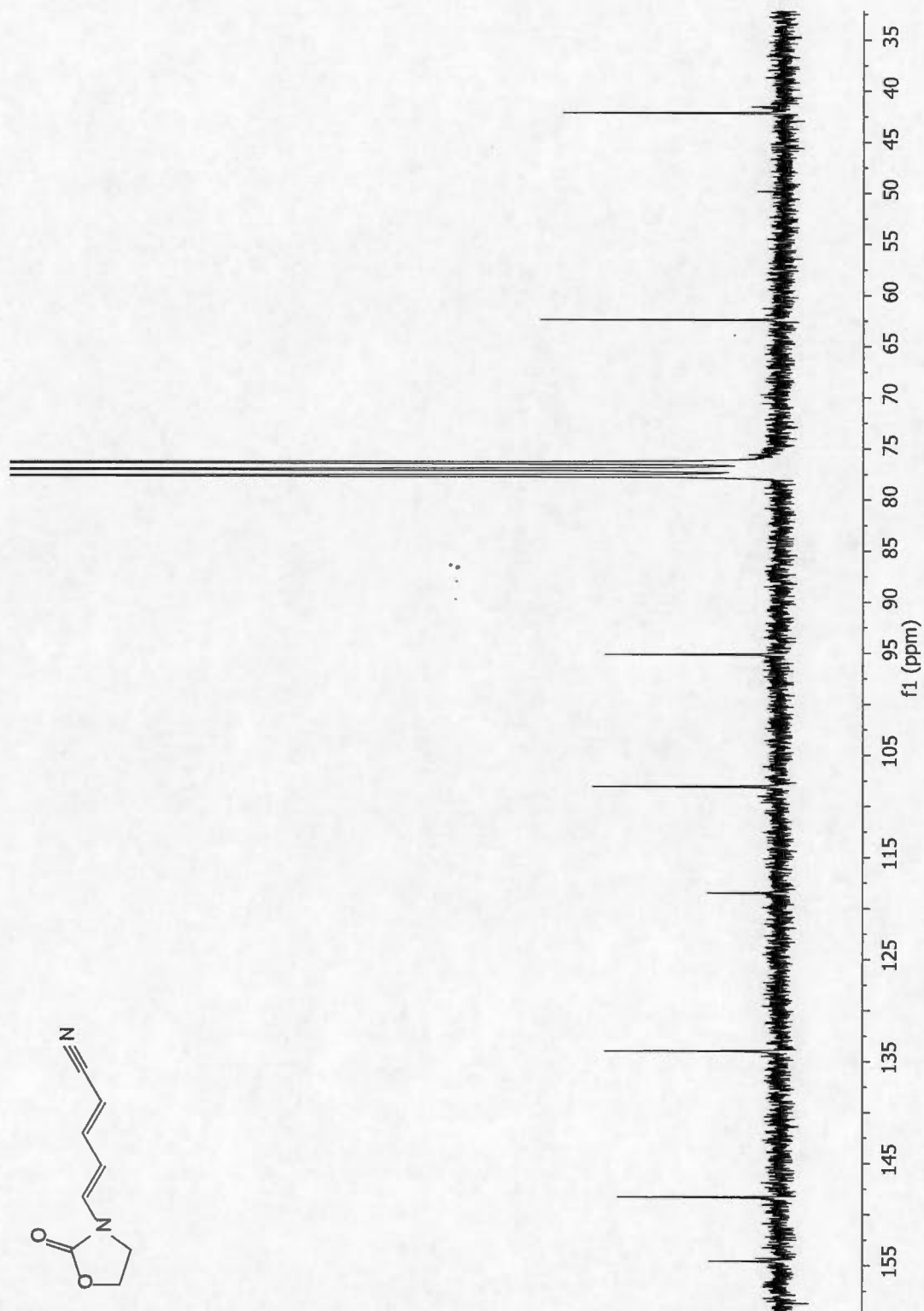
Spectre A.48 5-(2-oxopyrrolidin-2-yl)penta-2,4-diénoate de tertbutyle (**201**)

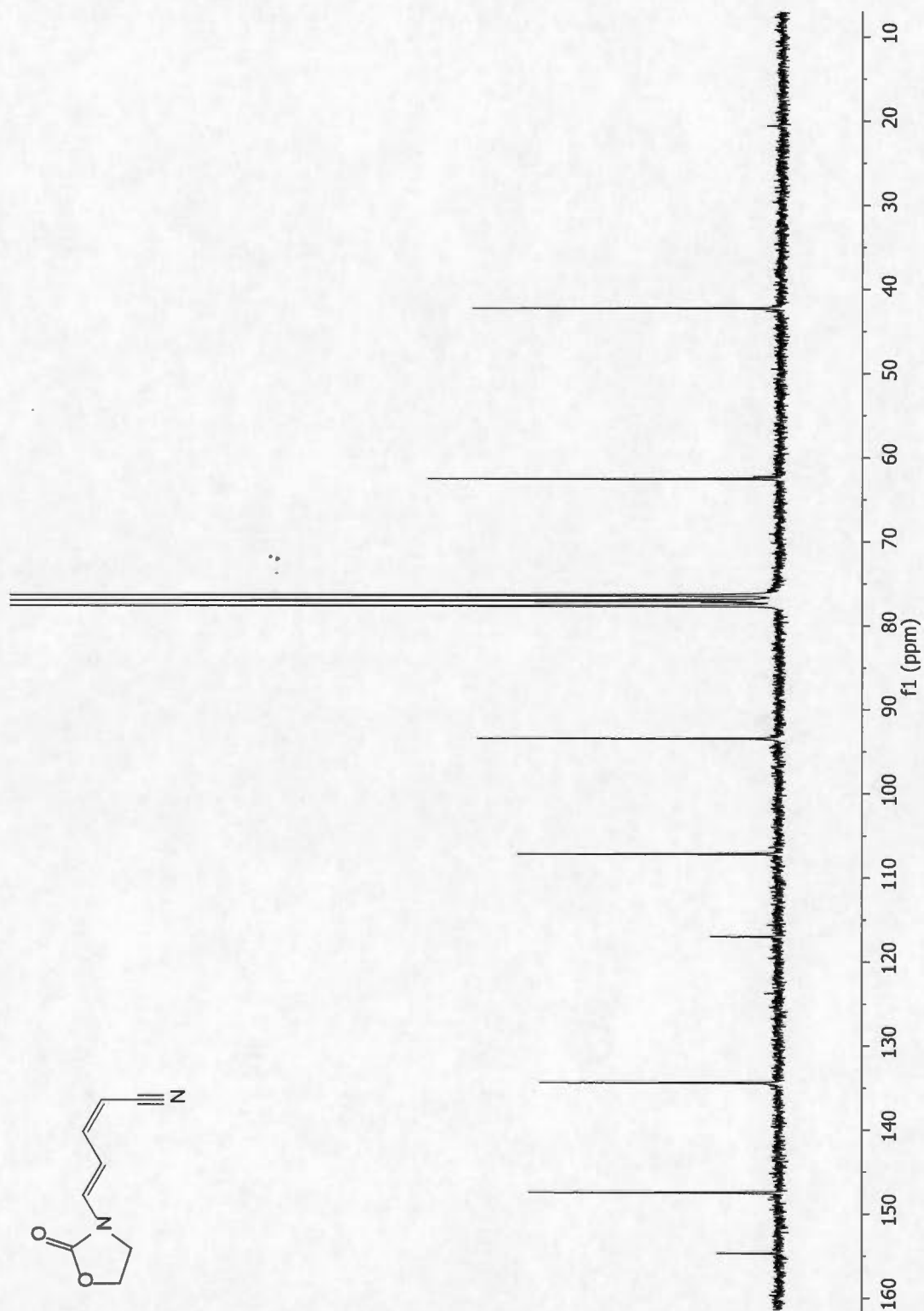
Spectre A.49 5-(éthoxycarbonyl(méthyl)amino)penta-2-4-diénoate de tertbutyle
(203)

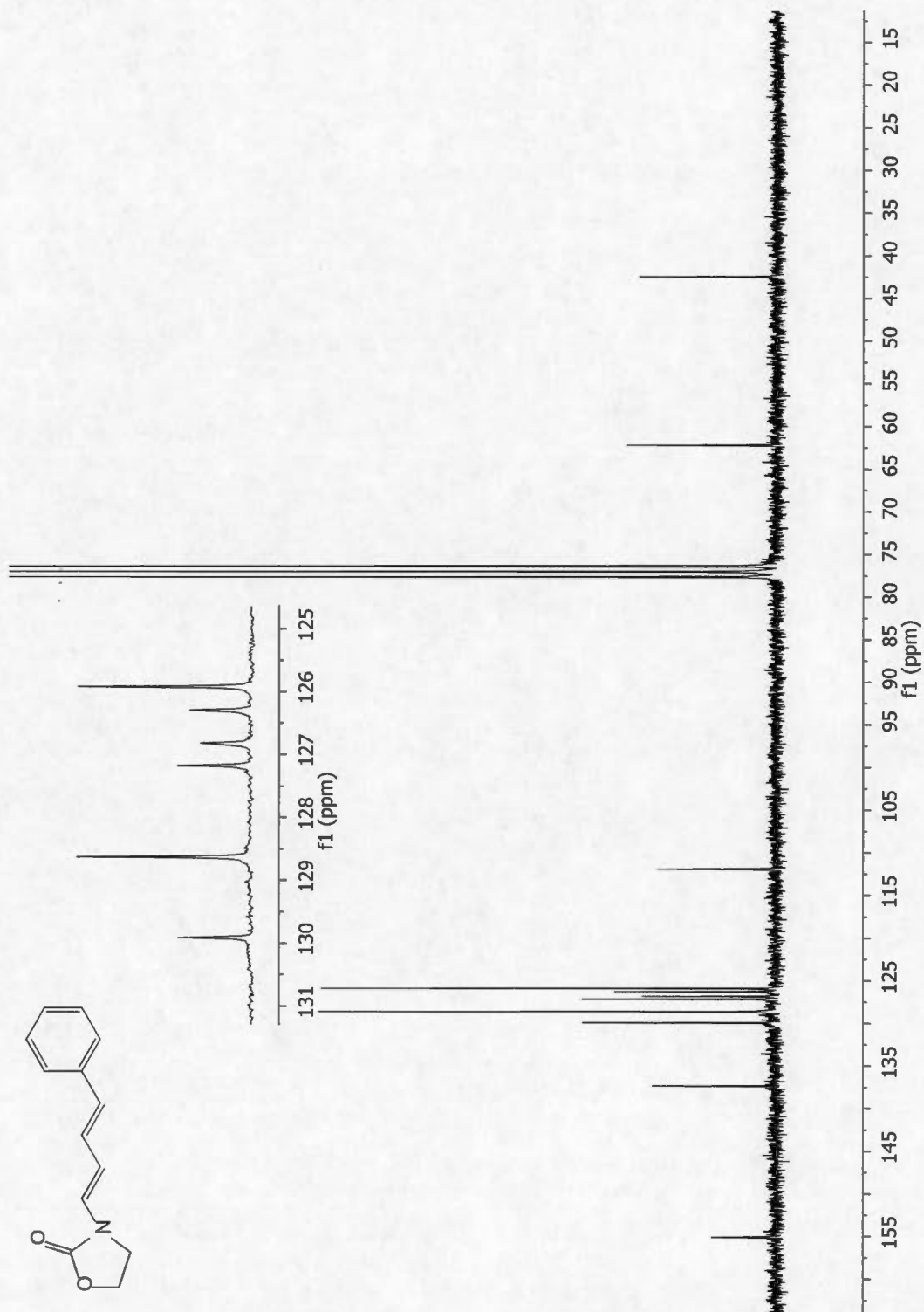


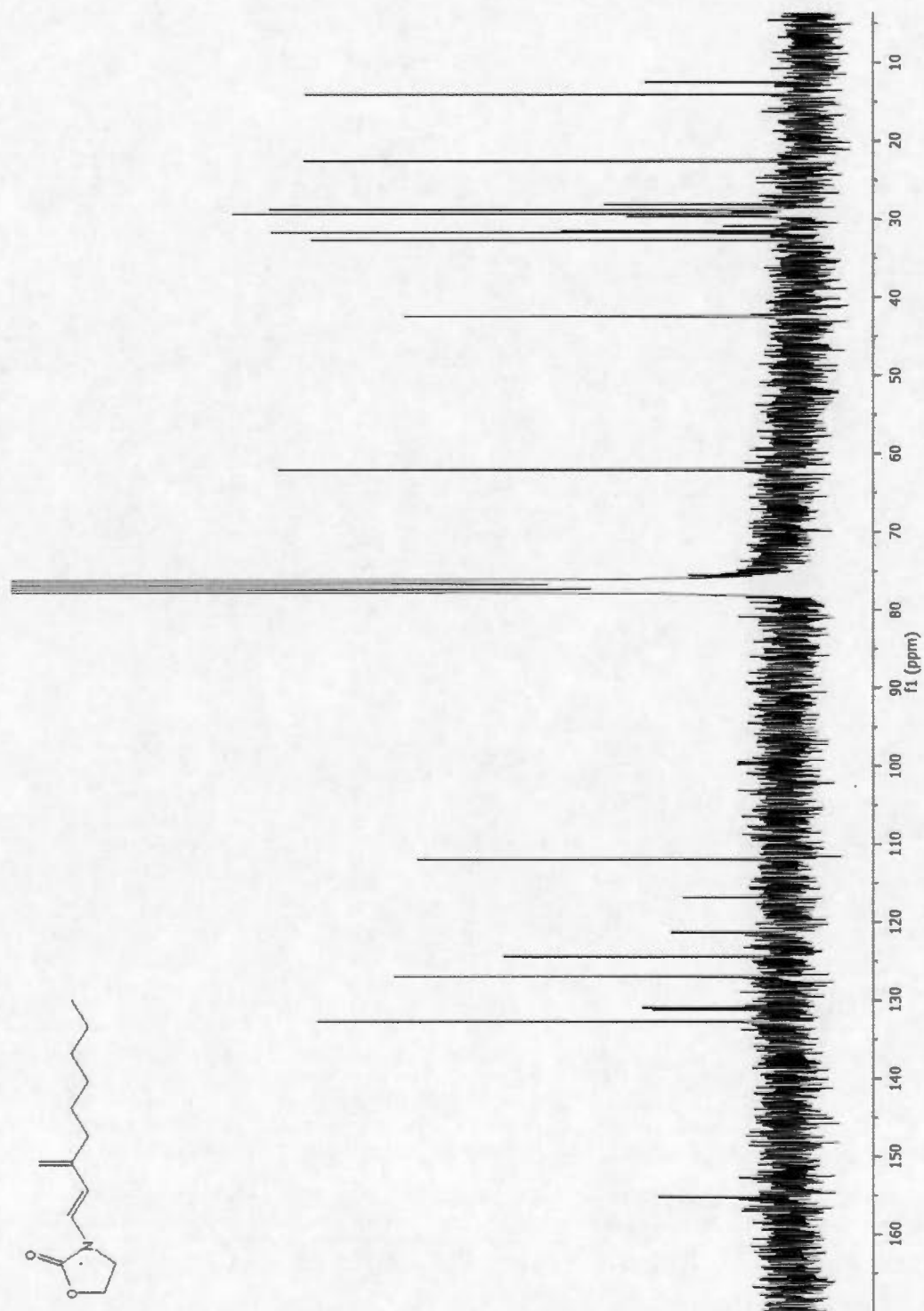
Spectre A.50 5-(N-phénylacétamido)pent-2,4-diénoate de tertbutyle (204)

Spectre A.51 5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diénoate de méthyle (**207**)

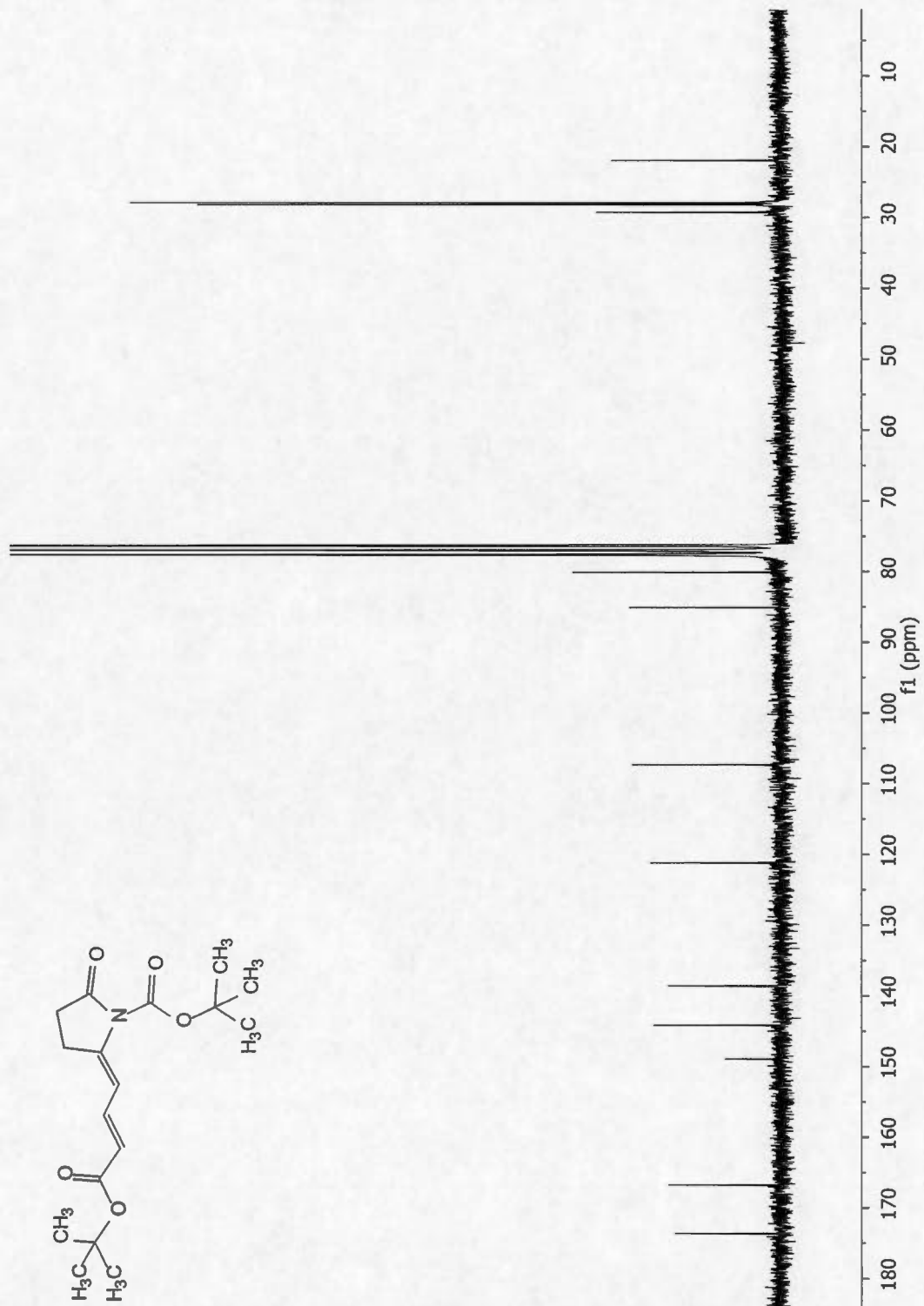
Spectre A.52 (2*E*, 4*E*)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (**209**)

Spectre A.53 (2*Z*, 4*E*)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)penta-2,4-diènenitrile (**210**)

Spectre A.54 3-(4-phénylbuta-1,3-diényl)oxazolidin-2-one (**212**)

Spectre A.55 3-(3-méthylènénon-1-ényl)oxazolidin-2-one (214)

Spectre A.56 2-(4-tertbutoxy-4-oxobut-2-énylidène)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylate de tertbutyle (**227**)



RÉFÉRENCES

1. Adessi, C. and C. Soto, *Converting a peptide into a drug: strategies to improve stability and bioavailability*. Curr. Med. Chem., 2002. **9**(9): p. 963-978.
2. Cowell, S.M., et al., *Exploring ramachandran and chi space: conformationally constrained amino acids and peptides in the design of bioactive polypeptide ligands*. Curr. Med. Chem., 2004. **11**(21): p. 2785-2798.
3. Reiersen, H. and A.R. Rees, *The hunchback and its neighbours: proline as an environmental modulator*. Trends Biochem. Sci, 2001. **26**(11): p. 679-684.
4. Baures, P.W., et al., *Conformational analysis of homochiral and heterochiral diprolines as β -turn-forming peptidomimetics: unsubstituted and substituted models*. J. Pept. Res., 1997. **50**(1): p. 1-13.
5. *Front Matter*, in *Enantioselective Organocatalysis*. 2007, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. p. I-XXIII.
6. Calaza, M.I. and C. Cativiela, *Stereoselective synthesis of quaternary proline analogues*. Eur. J. Org. Chem., 2008. **2008**(20): p. 3427-3448.
7. Seebach, D., et al., *Alkylation of amino acids without loss of the optical activity: preparation of α -substituted proline derivatives. A case of self-reproduction of chirality*. J. Am. Chem. Soc., 1983. **105**(16): p. 5390-5398.
8. Harris, P.W.R., et al., *Synthesis of proline-modified analogues of the neuroprotective agent glycyl-L-prolyl-glutamic acid (GPE)*. Tetrahedron, 2005. **61**(42): p. 10018-10035.

9. Pettersen, D. and P. Ahlberg, *Synthesis of enantiopure 5,7-spirodiamines: (S)-1,7-diaza[4.6]undecane and related compounds*. Tetrahedron: Asymmetry, 2005. **16**(12): p. 2075-2080.
10. Vartak, A.P., V.G. Young, and R.L. Johnson, *Stereoselective Synthesis of α,α' -Biprolines*. Org. Lett., 2005. **7**(1): p. 35-38.
11. Jones, R.C.F., K.J. Howard, and J.S. Snaith, *Cycloaddition of homochiral imidazolinium ylides: A route to optically active pyrroloimidazoles*. Tetrahedron Letters, 1996. **37**(10): p. 1707-1710.
12. Waldmann, H., et al., *Asymmetric control of 1,3-dipolar cycloaddition reactions with azomethine ylides by means of proline esters as chiral auxiliary groups*. Chem. Eur. J., 1995. **1**(2): p. 150-154.
13. García Ruano, J.L., A. Tito, and M.T. Peromingo, *Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of N-metalated azomethine ylides to methyl (S)-2-(p-tolylsulfinyl)acrylate. synthesis of optically pure 2,4,5-trisubstituted 2,5-dihydro-1H-pyrroles†*. J. Org. Chem., 2002. **67**(3): p. 981-987.
14. Nájera, C., M. de Gracia Retamosa, and J.M. Sansano, *1,3-Dipolar cycloadditions of azomethine ylides with chiral acrylates derived from methyl (S)- and (R)-lactate: diastereo- and enantioselective synthesis of polysubstituted prolines*. Tetrahedron: Asymmetry, 2006. **17**(13): p. 1985-1989.
15. Grigg, R., et al., *Synthesis of novel 4-(5'-pyrrolidinyl)- β -lactams*. Tetrahedron, 1999. **55**(48): p. 13841-13866.
16. Hanessian, S. and M. Bayrakdarian, *Asymmetric synthesis of diversely substituted N-hydroxypyrrolidines using cycloadditions with chiral nitron enolate/ylids*. Tetrahedron Lett., 2002. **43**(6): p. 967-971.
17. Nájera, C., M.d.G. Retamosa, and J.M. Sansano, *Recoverable (R)- and (S)-Binap-Ag(I) complexes for the enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides§*. Org. Lett., 2007. **9**(20): p. 4025-4028.
18. Seebach, D., et al., *Synthesis of nonproteinogenic (R)- or (S)-amino acids analogues of phenylalanine, isotopically labelled and cyclic amino acids from tert-butyl 2-(tert-butyl)-3-methyl-4-oxo-1-imidazolidinecarboxylate (Boc-BMI)*. Liebigs Ann. Chem., 1989. **1989**(12): p. 1215-1232.

19. Chaume, G., et al., *Straightforward synthesis of (S)- and (R)- α -trifluoromethyl proline from chiral oxazolidines derived from ethyl trifluoropyruvate*. Org. Lett., 2006. **8**(26): p. 6123-6126.
20. Duvall, J.R., F. Wu, and B.B. Snider, *Structure reassignment and synthesis of jenamidines A1/A2, synthesis of (+)-NP25302, and formal synthesis of SB-311009 analogues*. J. Org. Chem., 2006. **71**(22): p. 8579-8590.
21. Van Betsbrugge, J., et al., *A convenient synthesis of protected (R)- α -phenylproline derivatives using the Mitsunobu reaction*. Tetrahedron, 1997. **53**(27): p. 9233-9240.
22. Schöllkopf, U., R. Hinrichs, and R. Lonsky, *Asymmetric synthesis of cyclic α -amino acids by the bislactim ether method*. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1987. **26**(2): p. 143-145.
23. Sanapo, G.F. and B. Daoust, *Copper-promoted iodovinylation of amides: synthesis of β -functionalized enamides*. Tetrahedron Lett., 2008. **49**(26): p. 4196-4199.
24. Ullmann, F., *Ueber symmetrische Biphenylderivate*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1904. **332**(1-2): p. 38-81.
25. Ullmann, F., *Ueber die Phenylirung von Phenolen*. Chem. Ber., 1905. **38**(2): p. 2211-2212.
26. Goldberg, I., *Ueber phenylirungen bei gegenwart von kupfer als katalysator*. Ber. Dtsch. Chem. Ges, 1906. **39**(2): p. 1691-1692.
27. Ley, S.V. and A.W. Thomas, *Modern synthetic methods for copper-mediated C (aryl)-O, C (aryl)-N, and C (aryl)-S bond formation*. Angew. Chem. Int. Ed., 2003. **42**(44): p. 5400-5449.
28. Sperotto, E., et al., *The mechanism of the modified Ullmann reaction*. Dalton Trans., 2010. **39**(43): p. 10338-10351.
29. Palucki, M., J.P. Wolfe, and S.L. Buchwald, *Palladium-catalyzed intermolecular carbon-oxygen bond formation: a new synthesis of aryl ethers*. J. Am. Chem. Soc., 1997. **119**(14): p. 3395-3396.
30. Mann, G. and J.F. Hartwig, *Palladium-catalyzed formation of diaryl ethers from aryl bromides. Electron poor phosphines enhance reaction yields*. Tetrahedron Lett., 1997. **38**(46): p. 8005-8008.

31. Marcoux, J.-F., S. Doye, and S.L. Buchwald, *A general copper-catalyzed synthesis of diaryl ethers*. J. Am. Chem. Soc., 1997. **119**(43): p. 10539-10540.
32. Evano, G., N. Blanchard, and M. Toumi, *Copper-mediated coupling reactions and their applications in natural products and designed biomolecules synthesis*. Chem. Rev., 2008. **108**(8): p. 3054-3131.
33. Molander, G.A., *Handbook of reagents for organic synthesis, catalyst components for coupling reactions*. 2013: John Wiley & Sons.
34. Paine, A.J., *Mechanisms and models for copper mediated nucleophilic aromatic substitution. 2. Single catalytic species from three different oxidation states of copper in an Ullmann synthesis of triaryl amines*. J. Am. Chem. Soc., 1987. **109**(5): p. 1496-1502.
35. Jiang, L., et al., *Copper-catalyzed coupling of amides and carbamates with vinyl halides*. Org. Lett., 2003. **5**(20): p. 3667-3669.
36. Hu, T. and C. Li, *Synthesis of lactams via copper-catalyzed intramolecular vinylation of amides*. Org. Lett., 2005. **7**(10): p. 2035-2038.
37. Ricard, S., *Synthèse d'alcaloïdes pyrrolizidiniques via la chimie du cuivre et un réarrangement de Claisen : vers une nouvelle voie de synthèse de la xénovénine*. 2014, UQTR, UQAM.
38. Bergeron, J., *Synthèse d'alcaloïdes indolizidiniques : vers une nouvelle synthèse totale de la monomorpine via la chimie du cuivre*. 2014, UQTR, UQAM.
39. Nordmann, G. and S.L. Buchwald, *A domino copper-catalyzed CO coupling-Claisen rearrangement process*. J. Am. Chem. Soc., 2003. **125**(17): p. 4978-4979.
40. Rahem, N., *Synthèse de précurseurs carbonyles γ,δ -insaturés via un réarrangement de Claisen [3,3] : vers une nouvelle voie de synthèse d'acides aminés non naturels*. 2010, UQTR et UQAM.
41. Pardo, L.M., I. Tellitu, and E. Domínguez, *A versatile PIFA-mediated approach to structurally diverse pyrrolo(benzo)diazepines from linear alkynylamides*. Tetrahedron, 2010. **66**(31): p. 5811-5818.

42. Webb, M.R., C. Donald, and R.J.K. Taylor, *A general route to the Streptomyces-derived inthomycin family: the first synthesis of (+)-inthomycin B*. Tetrahedron Lett., 2006. **47**(4): p. 549-552.
43. Yeung, Y.-Y. and E.J. Corey, *An efficient process for the bromolactamization of unsaturated acids*. Tetrahedron Lett., 2007. **48**(43): p. 7567-7570.
44. Yao, L., et al., *Transmissive olefination route to putative "Morinol I" lignans*. J. Org. Chem., 2012. **77**(7): p. 3651-3657.
45. Jiang, B., et al., *Successive copper (I)-catalyzed cross-couplings in one pot: A novel and efficient starting point for synthesis of carbapenems*. Org. Lett., 2008. **10**(13): p. 2737-2740.
46. Fujita, M., et al., *Regiocontrolled iodoaminocyclization reaction of an ambident nucleophile mediated by basic metallic reagent*. J. Org. Chem., 1997. **62**(21): p. 7330-7335.
47. Luo, S. and J.K. De Brabander, *Ligand-free copper-catalyzed coupling of α -amino acids with N-Boc-2-iodoanilines for the synthesis of enantiopure 3-substituted dihydroquinoxalinones*. Tetrahedron Lett., 2015. **56**(23): p. 3179-3182.
48. Chen, H.-J., et al., *Ligand free copper(I)-catalyzed synthesis of diaryl ether with Cs₂CO₃ via a free radical path*. Dalton Trans., 2015. **44**(27): p. 12086-12090.
49. Whitesides, G.M., J.S. Sadowski, and J. Lilburn, *Copper(I) alkoxides. Synthesis, reactions, and thermal decompositions*. J. Am. Chem. Soc., 1974. **96**(9): p. 2829-2835.
50. Liang, H., et al., *Copper-catalyzed direct synthesis of iodoenamides from ketoximes*. Chem. Eur. J., 2013. **19**(30): p. 9789-9794.
51. Davies, S.G., et al., *Asymmetric syntheses of APTO and AETD: the β -amino acid fragments within microscleodermins C, D, and E*. J. Org. Chem., 2013. **78**(6): p. 2500-2510.
52. Mathieson, J.E., et al., *Fast and efficient one step synthesis of dienamides*. Org. Biomol. Chem., 2009. **7**(10): p. 2170-2175.

53. Lisboa, M.P., D.M. Jones, and G.B. Dudley, *Formal synthesis of palmerolide A, featuring alkynogenic fragmentation and syn-selective vinylogous aldol chemistry*. Org. Lett., 2013. **15**(4): p. 886-889.
54. Smith, A.B., III, et al., *Total syntheses of the assigned structures of Lituarines B and C*. J. Am. Chem. Soc., 2008. **130**(2): p. 422-423.
55. Shimasaki, H., et al., *Retinoidal dienamides and related aromatic amides. Replacement of the 9-ene structure of retinoic acid with a trans- or cis-amide group*. Chem. Pharm. Bull., 1995. **43**(1): p. 100-7.
56. Overman, L.E., et al., *trans-1-N-Acylamino-1,3-dienes: preparation from dienolic acids*. J. Org. Chem., 1978. **43**(11): p. 2164-7.
57. Overman, L.E., et al., *Diels-Alder reactions of 1-(acylamino)-1,3-dienes*. J. Am. Chem. Soc., 1981. **103**(10): p. 2816-2822.
58. Overman, L.E., D. Lesuisse, and M. Hashimoto, *Synthetic applications of N-acylamino-1,3-dienes. Importance of allylic interactions and stereoelectronic effects in dictating the steric course of the reaction of iminium ions with nucleophiles. An efficient total synthesis of (+-)-gephyrotoxin*. J. Am. Chem. Soc., 1983. **105**(16): p. 5373-5379.
59. Murphy, J.P., et al., *Chiral dienamides - substrates for asymmetric synthesis of amido cyclohexenes*. Tetrahedron Lett., 1995. **36**(52): p. 9533-6.
60. Masamune, S., et al., *Asymmetric Diels-Alder reaction: applications of chiral dienophiles*. J. Org. Chem., 1983. **48**(23): p. 4441-4444.
61. Overman, L.E. and L.A. Clizbe, *Synthesis of trichloroacetamido-1,3-dienes. Useful aminobutadiene equivalents for the Diels-Alder reaction*. J. Am. Chem. Soc., 1976. **98**(8): p. 2352-4.
62. Gauvry, N. and F. Huet, *A short stereoselective preparation of dienamides from cyclobutene compounds. Application in the synthesis of a new cyclohexene nucleoside*. J. Org. Chem., 2001. **66**(2): p. 583-588.
63. Dilling, W.L., *2-Aza-cis-bicyclo[2.2.0]hex-5-en-3-one [synthesis]*. Org. Photochem. Synth., 1976. **2**: p. 5-6.

64. McAlonan, H., et al., *4-Phenyloxazolidin-2-ones and isoindolin-1-ones: chiral auxiliaries for Diels-Alder reactions of N-substituted 1,3-dienes*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002(1): p. 69-79.
65. Neumann, H., et al., *Multi-component coupling reactions of aldehydes and amides with maleic anhydride: synthesis of 7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene-8-carboxylic acids*. Tetrahedron, 2002. **58**(12): p. 2381-2387.
66. Ziegler, C.B., Jr. and R.F. Heck, *Palladium-catalyzed vinylic substitution reactions of N-vinyl amides*. J. Org. Chem., 1978. **43**(15): p. 2949-52.
67. Vallin, K.S.A., et al., *A new regioselective Heck vinylation with enamides. Synthesis and investigation of fluorous-tagged bidentate ligands for fast separation*. J. Org. Chem., 2003. **68**(17): p. 6639-6645.
68. Tsujita, H., et al., *Regio- and stereoselective synthesis of enamides and dienamides by ruthenium-catalyzed co-oligomerization of N-vinylamides with alkenes or alkynes*. Angew. Chem., Int. Ed., 2007. **46**(27): p. 5160-5163.
69. Gandon, V., et al., *Cobalt-mediated regio- and stereoselective assembly of dienamides by hydroaminative alkyne coupling of α,ω -diynes*. Chem. Commun. (Cambridge, U. K.), 2008(13): p. 1599-1601.
70. Mizoroki, T., K. Mori, and A. Ozaki, *Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium*. Bull. Chem. Soc. Jap., 1971. **44**(2): p. 581.
71. Heck, R.F. and J.P. Nolley, Jr., *Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides*. J. Org. Chem., 1972. **37**(14): p. 2320-2.
72. Dieck, H.A. and R.F. Heck, *Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions*. J. Amer. Chem. Soc., 1974. **96**(4): p. 1133-6.
73. Beletskaya, I.P. and A.V. Cheprakov, *The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis*. Chemical Reviews, 2000. **100**(8): p. 3009-3066.
74. T. Crisp, G., *Variations on a theme-recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis*. Chemical Society Reviews, 1998. **27**(6): p. 427-436.

75. Cabri, W. and I. Candiani, *Recent developments and new perspectives in the Heck reaction*. Acc. Chem. Res., 1995. **28**(1): p. 2-7.
76. Amatore, C., et al., *Identification of the Effective Palladium(0) Catalytic Species Generated in Situ from Mixtures of Pd(dba)₂ and Bidentate Phosphine Ligands. Determination of Their Rates and Mechanism in Oxidative Addition*. Journal of the American Chemical Society, 1997. **119**(22): p. 5176-5185.
77. Amatore, C. and A. Jutand, *Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions*. Accounts of Chemical Research, 2000. **33**(5): p. 314-321.
78. Wright, M.E. and C.K. Lowe-Ma, *Bis(2-pyridyl)silane ligands. 2. Structural characterization and catalytic applications of palladium complexes in organostannane cross-coupling reactions*. Organometallics, 1990. **9**(2): p. 347-352.
79. Duan, J., W.R. Dolbier, and Q.-Y. Chen, *A new and improved synthesis of trans-1,2-diiodoalkenes and their stereospecific and highly regioselective trifluoromethylation*. J. Org. Chem., 1998. **63**(25): p. 9486-9489.
80. Majumdar, S. and K.B. Sloan, Synth. Commun., 2006. **36**(23): p. 3537-3548.
81. Davies, S.G., et al., *Asymmetric Syntheses of APTO and AETD: the β -Amino Acid Fragments within Microsclerodermins C, D, and E*. The Journal of Organic Chemistry, 2013. **78**(6): p. 2500-2510.
82. Jeffery, T. and M. David, *[Pd/Base/QX] catalyst systems for directing Heck-type reactions*. Tetrahedron Lett., 1998. **39**(32): p. 5751-5754.
83. Cabri, W., et al., *1,10-Phenanthroline derivatives: a new ligand class in the Heck reaction. Mechanistic aspects*. The Journal of Organic Chemistry, 1993. **58**(26): p. 7421-7426.
84. Armarego, W.L.F. and C.L.L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*. 7th ed. ed. 2013, Amsterdam Butterworth-Heinemann. 1002.
85. Crisp, G.T. and P.T. Glink, *Elaboration of the side chain of α -amino acids containing a vinyl iodide by palladium-catalysed coupling*. Tetrahedron, 1994. **50**(8): p. 2623-2640.

86. Kim, J.-I.I., B.A. Patel, and R.F. Heck, *Palladium-catalyzed synthesis of 2,4-dienoic acid derivatives from vinylic halides*. J. Org. Chem., 1981. **46**(6): p. 1067-1073.
87. Modarresi-Alam, A.R., et al., *Dynamic ¹H NMR study of the barrier to rotation about the CN bond in primary carbamates and its solvent dependence*. J. Org. Chem., 2007. **72**(6): p. 2208-2211.
88. Xu, L., W. Chen, and J. Xiao, *Palladium catalysed regioselective arylation of electron-rich olefins by aryl halides*. J. Mol. Catal. A: Chem., 2002. **187**: p. 189-193.
89. Terent'ev, A.O., et al., *Facile Synthesis of E-Diiodoalkenes: H₂O₂-Activated Reaction of Alkynes with Iodine*. Synthetic Communications, 2007. **37**(18): p. 3151-3164.